



## ARTÍCULO ORIGINAL TRADUCIDO

# Fijación laparoscópica atraumática de malla intraperitoneal utilizando un nuevo dispositivo laparoscópico: un estudio experimental en animales

RN Villalobos<sup>1</sup> · MC Mias<sup>2</sup> · C. Gas<sup>2</sup> · Y. Maestre<sup>2</sup> · M. Nogués<sup>3</sup> · F. Vilardell<sup>4</sup> · JJ Olsina<sup>1</sup>

Recibido: 17 de marzo de 2019 / Aceptado: 11 de julio de 2019

© Springer-Verlag France SAS, parte de Springer Nature 2019

## Resumen

**Propósito.** La reparación laparoscópica de hernia ventral e incisional (RLHVI) se ha convertido en un procedimiento común debido a su viabilidad y seguridad, pero no está exenta de complicaciones. El dolor postoperatorio agudo y crónico y el sangrado causado por la fijación traumática de la malla frecuentemente prolongan la estancia en el hospital. El objetivo de este estudio fue analizar el comportamiento del cianoacrilato de *n*-butilo (GLUBRAN<sup>®</sup>2) como única fijación de la malla.

**Métodos.** Diez cerdas participaron en el estudio y se dividieron en dos grupos de cinco (A y B). Los animales de cada grupo fueron sometidos a un procedimiento laparoscópico en el que se colocaron dos mallas intraperitonealmente y se fijaron únicamente con la misma cola sintética. Los animales del grupo A fueron sacrificados después de 3 semanas, y los del grupo B al cabo de 12 semanas. Estudiamos las características morfológicas, biomecánicas e histológicas de la interfaz intraperitoneal malla-tejido.

**Resultados.** No se observó interrupción, migración ni pliegues en ninguna de las cerdas. En el grupo A, la resistencia a la tracción media fue de 1,4 N/cm ( $\pm 0,2$ ), mientras que en el grupo B, la resistencia a la tracción media fue de 2,5 N/cm ( $\pm 0,8$ ). Los análisis histológicos, en áreas donde se fijó la malla usando el pegamento, mostraron una reacción inflamatoria linfocítica crónica con un componente granulomatoso y una reacción desmoplásica marcada compuesta por colágeno inmaduro y numerosos fibroblastos que adquirieron características miofibroblásticas. En algunas zonas correspondientes a la fijación, la reacción desmoplásica se originó a partir de tejido óseo lamelar maduro, con osteocitos y osteoblastos.

**Conclusión.** La fijación de malla laparoscópica únicamente con la cola de comonomero sintética GLUBRAN<sup>®</sup> 2 es segura en la reparación de hernia incisional/ventral intraperitoneal en este modelo animal.

**Palabras clave.** Hernia incisional · Reparación laparoscópica · *n*-Butil-cianoacrilato · Fijación de malla · Colagenogénesis · Resistencia a la tracción.

## Introducción

La cirugía de la pared abdominal se ha expandido exponencialmente en la última década. Se han desarrollado muchas técnicas, principalmente en cirugía mínimamente invasiva. La reparación laparoscópica de hernia ventral e incisional (RLHVI) se ha convertido en un procedimiento

común debido a su viabilidad y seguridad, pero desafortunadamente no está exenta de complicaciones. El dolor postoperatorio agudo y crónico [1] y el sangrado son complicaciones frecuentes, que prolongan la estancia hospitalaria y alteran la calidad de vida [2] de los pacientes. Los tackers absorbibles o no absorbibles se usan normalmente para la fijación de la malla y a veces se combinan con suturas transfasciales para asegurar la malla. Estos dos métodos de fijación mecánica perforan la pared abdominal con la posibilidad de causar atrapamiento de un nervio o lesión de los vasos. Algunos estudios [3,4] no han mostrado diferencias entre los tackers absorbibles, los tackers no absorbibles y las suturas transfasciales con respecto al dolor postoperatorio notablemente alto. Muysoms y col. [5] consideraron que la fijación de malla no penetrante, al lograr una interfaz efectiva malla-pared abdominal, reduciría significativamente el dolor postoperatorio después de la

✉ RN Villalobos  
rafovilla26@gmail.com

<sup>1</sup> Unidad de Cirugía de Pared Abdominal, Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Avenida Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Cataluña, España

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>3</sup> Facultad de Ingeniería, Universidad de Lleida, Lleida, España.

<sup>4</sup> Departamento de Patología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España.

reparación laparoscópica de hernia ventral. Las colas para tejidos se utilizan en diferentes tratamientos médicos y se pueden dividir en dos grupos: colas biológicas y sintéticas. Los selladores de fibrina, denominados "colas biológicas", tienen su origen en el plasma humano o animal y se clasifican como fármacos hemostáticos porque el mecanismo de acción básico mejora la cascada de coagulación. Estas colas se han utilizado con éxito para la fijación de una malla extraperitoneal en la reparación laparoscópica de la hernia inguinal [6,7] y la reparación abierta de la hernia ventral, pero no en la reparación laparoscópica de la hernia ventral, a pesar de los buenos resultados publicados en la bibliografía [8].

El cianoacrilato y sus derivados son "colas sintéticas" y se clasifican como dispositivos médicos con propiedades adhesivas más fuertes que las colas de fibrina [9]. Los estudios experimentales han reportado buenos resultados en comparación con la fijación con sutura [10], y la toxicidad tisular de estas colas no produce una mayor reacción de cuerpo extraño [11]. Si bien algunos autores han estudiado el uso de cianoacrilato en la reparación de la hernia inguinal laparoscópica [12], no hay informes de ensayos clínicos en la bibliografía sobre el uso de colas de cianoacrilato en la reparación de hernia ventral e incisional, debido a la falta de estudios experimentales que demuestren su seguridad en la fijación de la malla intraabdominal y examinen sus interacciones con los tejidos intraabdominales.

## Objetivos

El presente estudio fue diseñado para investigar las características morfológicas, biomecánicas e histológicas de la interfaz intraperitoneal malla-tejido cuando se formó usando una cola de comonomero derivado de *n*-butil-cianoacrilato (GLUBRAN® 2). Los objetivos del estudio fueron (1) evaluar los cambios morfológicos en la malla tras su colocación; (2) describir la resistencia a la tracción del complejo malla-tejido; (3) evaluar la presencia de colagenogénesis; y (4) verificar la funcionalidad de un nuevo dispositivo (GLUTACK®) creado para la aplicación controlada de la cola.

## Materiales y métodos

Diez cerdas participaron en el estudio y se dividieron en dos grupos de cinco (A y B). Los animales de cada grupo fueron sometidos a un procedimiento laparoscópico en el que se colocaron dos mallas por vía intraperitoneal y se fijaron únicamente con el mismo pegamento sintético. En este estudio se utilizaron dos métodos de fijación de malla: Glutack y gota a gota con un catéter laparoscópico de manejo manual simple. Los animales del grupo A fueron sacrificados al cabo de 3 semanas, y los del grupo B tras 12 semanas.

## Animales experimentales

Los animales utilizados para el modelo de reparación eran hembras de cerdo. Elegimos animales hembras para evitar la interposición de los genitales masculinos externos en la línea media bajo el ombligo. El peso de los animales osciló entre 30 y 35 kg. Todos los procedimientos se realizaron en el CREBA (Centro de Investigación Biomédica Experimental Aplicada) en Lleida, España.

Preadnestesia: combinación de Zoletil 100 mg 2 ml y XILAGESIC 20 mg 0.5 ml IM.

Anestesia: atropina 0.4 ml IM, O<sub>2</sub> 100% (5 l/min), y parche de Fendivia 50, seguido de sevoflurano 4%, fentanest 3 ml, rocuronio 0,7 ml y propofol 1% 5 ml secuencialmente para mantenimiento. Todos los animales recibieron una dosis de 1 g de cefazolina antes de la operación.

## Malla

Dyna Mesh® es una malla de recubrimiento intraperitoneal (IPOM, FEG Textiltechnik mbH, Aachen, Alemania) con una estructura textil 100% sintética de dos componentes compuesta de 88% de difluoruro de polivinilo (PVDF) y 12% de polipropileno (PP). El PVDF permite el contacto con las vísceras, mientras que el lado parietal de PP de la malla mira hacia la pared abdominal. Los poros abiertos de la malla proporcionan una alta transparencia intraoperatoria y facilitan la aplicación directa de la cola.

## Cola sintética

GLUBRAN® 2 (GEM Srl, Viareggio, Italia) es un adhesivo comonomero biodegradable sintético consistente en NBCA + MS (*n*-butil-cianoacrilato + metacriloxisulfonano). Este comonomero polimeriza rápidamente (comienza a fraguar después de 1–2 s y completa su reacción de fraguado en 60–90 s) en contacto con tejido vivo y ambiente húmedo, creando una película fina y elástica con alta resistencia a la tracción.

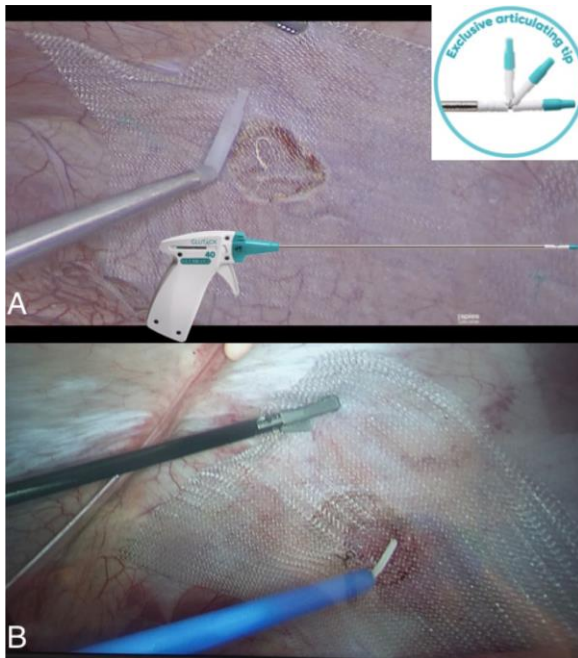
## Dispositivo para la fijación de la malla

GLUTACK® (Fig. 1a) es un nuevo dispositivo para la fijación de la malla laparoscópica que permite la aplicación precisa y consistente de gotas calibradas de GLUBRAN® 2 (0,021 ml/disparo), de forma similar a los dispositivos tradicionales de fijación de malla. También incorpora un sistema de punta articulada para la fijación medial de la malla.

## Técnica quirúrgica

Tras administrar los medicamentos de preanestesia, se introdujo un trocar óptico de 12 mm bajo neumoperitoneo

inducido por CO<sub>2</sub> en el cuadrante superior izquierdo, seguido de dos trócares de 5 mm en el flanco izquierdo y el cuadrante inferior.



**Fig. 1.** Dispositivo de fijación de malla. **a** Glutack **b** Aplicador convencional

Se crearon dos defectos intraperitoneales de 3 cm en el lado derecho (cuadrantes superior e inferior), incluidos los músculos oblicuos transverso e interno. Se colocó una malla Dyna Mesh® (13 × 13 cm) con un solapamiento de 5 cm y se fijó con GLUBRAN® 2 usando GLUTACK®.

El procedimiento para el defecto inferior fue el siguiente:

1. Se coloca un punto de sutura central en la malla como referencia. Se enrolla la malla y se introduce a través del trocar óptico.
2. Se desenrolla la malla por completo.
3. Se fija la malla al borde lateral del defecto abierto con una pinza, verificando una buena superposición distal. Se inicia la fijación de la malla con GLUTACK®.
4. Se inicia la fijación de la malla en medio del borde distal y luego se prosigue lateral y verticalmente cada 2–3 cm. Se continua la fijación no invasiva desde los bordes distales a los mediales.
5. Una vez fijada la mitad distal de la malla, se desliza la pinza hacia el borde medial y se completa el procedimiento utilizando la punta articulada para una mejor posición ergonómica.
6. Se sutura la piel con sutura intradérmica vicryl 3-0.

Se realizó el mismo procedimiento no invasivo para el defecto superior utilizando un aplicador de catéter

**Tabla 1.** Sistema de puntuación Canbaz

| Puntuación | Nº de adherencias                                                                               |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0          | Sin adherencias                                                                                 |
| 1          | 1 banda adhesiva delgada sin vasos, y fácilmente removible                                      |
| 2          | 2 bandas adhesivas delgadas sin vasos, y fácilmente removibles                                  |
| 3          | 3 bandas adhesivas delgadas sin vasos, y fácilmente removibles                                  |
| 4          | Más de tres bandas adhesivas delgadas sin vasos, banda adhesiva fácilmente removible o dispersa |

laparoscópico convencional (Fig. 1b). Todos los procedimientos fueron realizados por un solo cirujano con un asistente y los defectos creados no se cerraron.

Después de la cirugía, se permitió a los animales recuperarse de la anestesia y luego fueron extubados. El dolor postoperatorio se controló con parches de fentanilo y flunixin meglumina 2 mg/kg IM tid. La buprenorfina IM se reservó para casos de dolor incontrolado, pero ninguno de los animales la requirió. Los animales fueron evaluados diariamente y alimentados según nuestros protocolos.

## Seguimiento

Al cabo de 3 semanas, los animales del grupo A fueron sometidos a un nuevo procedimiento laparoscópico para evaluar las características morfológicas de la malla y la presencia de adherencias. Los animales fueron sacrificados con 200 mg/kg de pentobarbital sódico; posteriormente se realizó una laparotomía para aislar el área donde se habían fijado las mallas.

Los animales del grupo B fueron sometidos al mismo procedimiento al cabo de 12 semanas.

## Adherencias

Durante el segundo examen laparoscópico, se exploró la cavidad abdominal. Las adherencias intraperitoneales a la malla se clasificaron de 0 (sin adherencias) a 4 (graves) de acuerdo con el sistema de puntuación de Canbaz (CSS) (Tabla 1).

## Cambios morfológicos en la malla

Se consideraron cuatro parámetros para evaluar estos cambios: interrupción, pliegues, migración y contracción. Las grietas en la malla se consideraron como interrupciones, y la presencia de crestas o arrugas se consideró como pliegues. Se observó migración si la sutura central de referencia se desplazó. La contracción se calculó como porcentaje midiendo la diferencia entre el área superficial inicial (169 cm<sup>2</sup>) y la superficie encontrada en la pared abdominal extirpada (*S*):

Porcentaje de contracción =  $[(169 \text{ cm}^2 - S \text{ cm}^2) / 169 \text{ cm}^2] \times 100\%$ .

### Pruebas biomecánicas

Cada malla se dividió transversalmente en dos partes para estudios biomecánicos e histológicos. La resistencia a la tracción se determinó mediante la prueba de desprendimiento (PD) 110, también conocida como prueba de resistencia del sellado. En esta prueba, se tira del tejido mediante tensión hacia un lado al tiempo que se tira de la malla hacia el otro lado a una velocidad constante de 40 mm/min y un ángulo de 90°. Los valores se registran en N/mm (Fig. 2).

### Estudio histológico

Las muestras de las zonas representativas se fijaron en una solución de formaldehído tamponada al 10% y se incluyeron en parafina. Se prepararon secciones histológicas a 5 µm y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H+E) y tricromo de Masson (TM) para identificar los tipos celulares y la presencia de colágeno. Se utilizó un microscopio óptico binocular para el análisis.

Para la inmunohistoquímica, se utilizaron secciones de tejido montadas en portaobjetos de vidrio tratados (portaobjetos de microscopio IHC; Agilent-DAKO, EE.UU.). Las secciones se secaron durante 1 hora a 65° antes del procedimiento de pretratamiento de desparafinado, rehidratación y recuperación del epítipo en el Módulo de Pretratamiento PT-LINK (Agilent Technologies-DAKO, Estados Unidos) a 95 °C durante 20 minutos en tampón de Tris/EDTA 50 ×, pH 9. Antes de teñir las secciones, se bloqueó la peroxidasa endógena.

Se aplicó un panel de anticuerpos primarios a secciones en serie y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente usando el sistema de tinción de inmunohistoquímica Autostainer Link 48 (Agilent Technologies-DAKO, EE.UU.).



### Figura 2. Prueba de desprendimiento

Para el inmunomarcaje de células miofibroblásticas, se utilizó un anticuerpo monoclonal de ratón anti-alfa de actina de músculo liso (clon 1A4, listo para usar, Agilent Technologies-DAKO, EE.UU.) y un anticuerpo monoclonal de ratón anti-β-catenina (clon β-Catenina-1, listo para usar, Agilent-DAKO, EE.UU.). Tras la incubación, la reacción se visualizó con el kit de detección EnVision™FLEX (Agilent Technologies-DAKO, EE.UU.) utilizando cromógeno de diaminobencidina como sustrato, según las instrucciones del fabricante. Las secciones se contratiñeron con hematoxilina. También se probaron controles negativos apropiados, incluida la ausencia de anticuerpos primarios.

### Análisis estadístico

Posteriormente se realizaron análisis gráficos y estadísticos de los resultados con SPSS 20.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Los datos numéricos se presentan como media ± desviación estándar (DE), y un valor de *p* inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

### Ética e inscripción

Este estudio se realizó de acuerdo con la autorización de la Dirección General de Política Ambiental Natural de España, Expediente nº FUE-2017-00602470, Proyecto nº 9769 que fue evaluado por el comité de experimentación animal del Comité de Revisión Institucional (Instituto de Investigación Médica de Lleida, España) según el artículo 34 del Real decreto 53/2013 de España, y el comité de ética de experimentación animal nº: PI17-001.

### Resultados

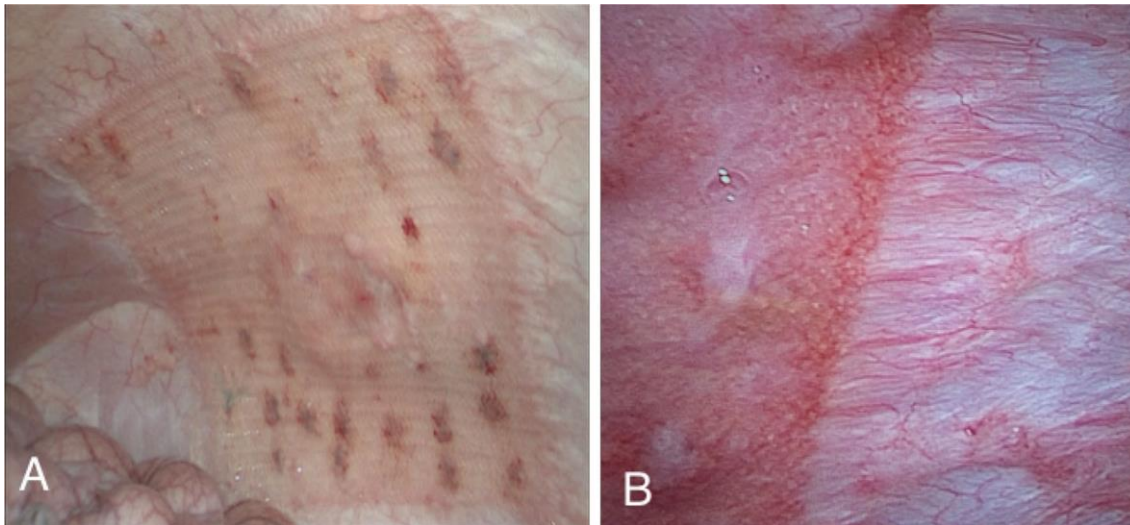
Las diez cerdas sobrevivieron hasta el sacrificio. Ninguno de los animales mostró evidencia de sangrado postoperatorio, obstrucción intestinal o infección. El peso medio en el grupo A fue de 34,3 kg (± 2,3) inicialmente y 46,2 kg (± 6,4) después de 3 semanas. El tiempo de operación (TO) medio fue de 58 min (± 7,2) (Tabla 2). El peso medio en el grupo B fue de 34,6 kg (± 3,1) y 85,5 kg (± 6,6) al principio y al final (12 semanas) del estudio, respectivamente. El TO medio en el grupo B fue de 53,2 min (± 20,7).

### Adherencias

En el grupo A, no se observaron adherencias en las mallas inferiores (Fig. 3a), mientras que se observó adherencia con un puntaje de severidad de 1 en las mallas superiores. Estas adherencias estaban relacionadas con el hígado y, en algunos casos, con el bazo y el epiplón. Los hallazgos en el grupo B fueron similares a los del grupo A.

**Tabla 2.** Hallazgos postoperatorios

| Variables de la malla            | Grupo A           |                  | Grupo B            |                   | P   |
|----------------------------------|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|-----|
|                                  | Superior          | Inferior         | Superior           | Inferior          |     |
| Peso inicial (kg)                | 34,3 ( $\pm$ 2,3) |                  | 34,6 ( $\pm$ 3,1)  |                   | NS  |
| Peso final (kg)                  | 46,2 ( $\pm$ 6,4) |                  | 85,5 ( $\pm$ 6,6)  |                   | NS  |
| Tiempo de operación (min)        | 58 ( $\pm$ 7,2)   | 1                | 53,2 ( $\pm$ 20,7) |                   | NS  |
| Adherencias (puntaje de Canbaz)  | 1                 | 0                | 1                  | 0                 | —   |
| Arrugas/pliegues                 | No                | No               | No                 | No                | ... |
| Contracción                      | 10 ( $\pm$ 3,1)   | 9 ( $\pm$ 2,2)   | 13,6 ( $\pm$ 2,2)  | 13,8 ( $\pm$ 2,2) | NS  |
| Prueba de desprendimiento (N/cm) | 1,4 ( $\pm$ 0,2)  | 1,3 ( $\pm$ 0,4) | 3,3 ( $\pm$ 1,5)   | 2,5 ( $\pm$ 0,8)  | —   |

**Fig. 3.** Adherencias y cambios morfológicos. **A** Sin adherencias. **B** Sin interrupción, migración o pliegues

### Cambios morfológicos en la malla.

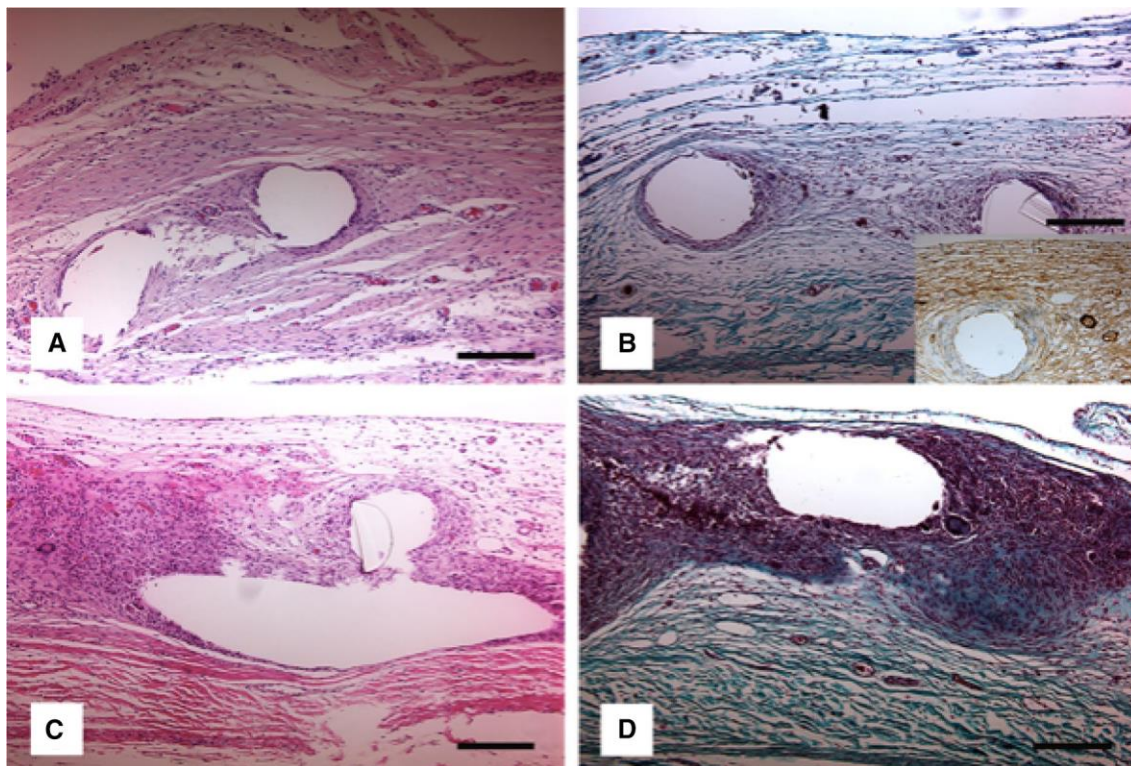
No se observó interrupción, migración ni pliegues en ninguna de las cerdas. Durante la segunda laparoscopia, todas las mallas mostraron una integridad preservada, con una posición plana y central (Fig. 3b). En el grupo A, la contracción media de las mallas inferiores fue del 9,02% ( $\pm$  2,2), mientras que la de las mallas superiores fue del 10,01% ( $\pm$  3,1). En el grupo B, se observaron valores de contracción medios de 13,86% ( $\pm$  2,6) y 13,58% ( $\pm$  2,2) para las mallas inferior y superior, respectivamente (Tabla 2).

### Fuerza de desprendimiento

Después de su recolección, las muestras se mantuvieron en un frigorífico durante un máximo de 6 h hasta la prueba. En el grupo A, la resistencia a la tracción media fue de 1,4 N/cm ( $\pm$  0,2) y 1,3 N/cm ( $\pm$  0,4) para las mallas inferior y superior, respectivamente. El grupo B mostró una resistencia media a la tracción de 2,5 N/cm ( $\pm$  0,8) y 3,3 N/cm ( $\pm$  1,5) para las mallas inferior y superior, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos (Tabla 2 A: 0,211, B: 0,805).

### Histología

En el grupo A, examinado 3 semanas después de la cirugía, las zonas donde se fijó el material protésico usando la cola de comonomero mostraron una reacción inflamatoria crónica caracterizada por macrófagos y linfocitos pequeños; se observó un número reducido de neutrófilos alrededor de la malla y depósitos de cola (Fig. 4a) delimitados por una marcada reacción desmoplásica (manchas rojas, ver Fig. 3A) constituida por colágeno inmaduro y numerosos fibroblastos que adquirirían características miofibroblásticas. (Fig. 4A). Dicha diferenciación miofibroblástica se demostró mediante inmunotinción de actina de músculo liso, que mostró inmunoreactividad citoplasmática difusa (Fig. 4B, inserto). Estas muestras también se inmunomarcaron para  $\beta$ -catenina, que reveló una expresión no nuclear, sino citoplásmica, descartando la naturaleza neoplásica benigna de esta reacción desmoplásica secundaria a una agresión y típica en tejido cicatricial (adherencias) dentro del abdomen tras cirugía abdominal. Una tinción tricrómica de Masson reveló la presencia de colágeno inmaduro (Fig. 4B).



**Fig. 4.** Histología

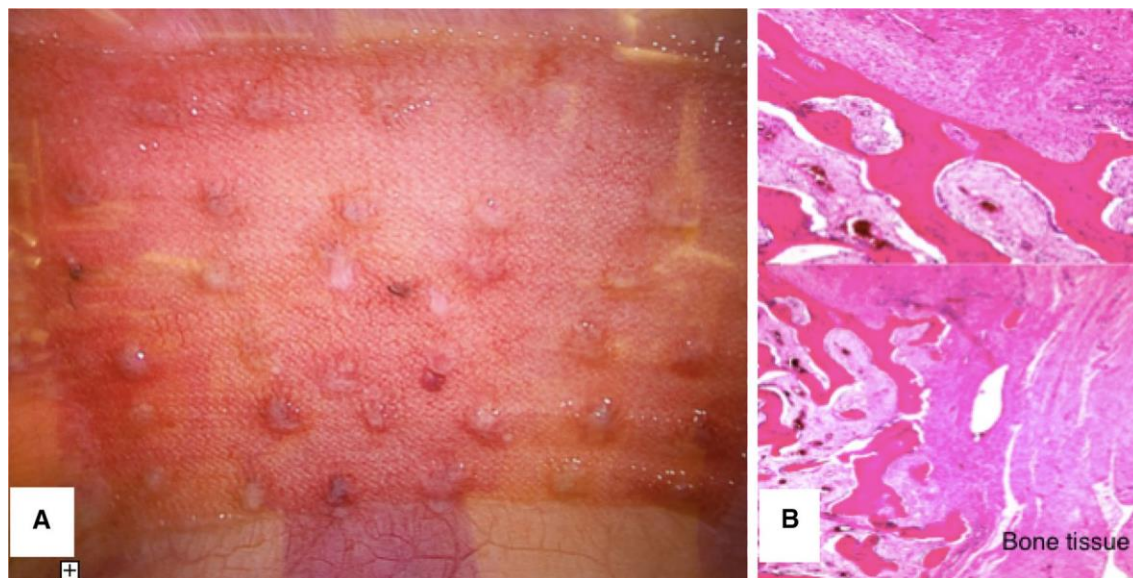
En el grupo B, examinado 12 semanas después de la cirugía, los hallazgos histológicos revelaron la presencia de una reacción inflamatoria linfocítica crónica con un componente granulomatoso caracterizado por numerosos macrófagos y células gigantes (Fig. 4C) delimitadas por un tejido conectivo fibroso bien diferenciado (Fig. 4D). En algunas áreas correspondientes a los puntos de fijación de la prótesis, se observó reacción desmoplásica acompañada de metaplasia ósea en el tejido muscular, caracterizada por tejido óseo laminar maduro con osteocitos y osteoblastos (manchas rojas convertidas en nodos, ver Fig. 5A).

## Discusión

La RLHVI ha aumentado en el extranjero debido a algunas ventajas sobre el enfoque abierto. Sin embargo, es importante conocer sus limitaciones, ya que dependen de la complejidad de la hernia. La técnica laparoscópica IPOM es uno de los procedimientos más comunes en la reparación de hernia incisional o ventral, e implica colocar una malla que se superpone intraperitonealmente al defecto al menos 5 cm alrededor de sus bordes. Los tackers y las suturas se usan con frecuencia para fijar la malla, pero su uso es traumático y, por lo tanto, pueden causar dolor y sangrado agudos y crónicos. En 2006, Schwab y col. [13] compararon el uso de cola de fibrina frente a grapas para la fijación de la malla y

encontraron que 20,7% de los pacientes en el grupo básico reportaron problemas con dolor crónico en comparación con un 4,7% de los pacientes en los que la malla se fijó con cola. Reynvoet y col. [4] concluyeron que el desarrollo de técnicas de fijación de malla atraumáticas será de gran importancia en el futuro de la reparación laparoscópica de hernia ventral. Burza y col. [14] reportaron las ventajas de la cola de cianoacrilato modificada sintéticamente para la fijación de la malla en la reparación laparoscópica de hernia inguinal preperitoneal transabdominal en comparación con tackers de titanio, lo que demuestra que el uso de cola NBCA + MS se asoció con un riesgo significativamente menor de desarrollar dolor crónico en la ingle y acortó la estancia en el hospital. Pese a estos resultados alentadores, se necesitan más estudios con períodos de seguimiento más largos para confirmar los hallazgos. Los estudios no mostraron diferencias estadísticas entre la fijación traumática y la atraumática en cuanto a dolor postoperatorio, ya que podría haber muchas otras causas (sutura del defecto, grasa preperitoneal, idiosincrasia del paciente, número de tackers, etc.).

Nuestro estudio experimental es el primero en utilizar sólo una cola de cianoacrilato modificado (NACB + MS) para la fijación de la malla intraperitoneal aplicada utilizando un dispositivo de control de las gotas de nuevo desarrollo (GLUTACK®) en un modelo de defecto de la pared



**Fig. 5. A.** Nodos. **B** Tejido óseo maduro

abdominal porcina. Eriksen y col. [15] desarrollaron un estudio experimental en cerdos comparando un sellador de fibrina con los tackers para la fijación de la malla (cPTFE) con solo fibrina, pero después de usar suturas en las esquinas y aplicar un aerosol. Aunque concluyeron que el uso de fibrina era seguro y factible, no había evidencia de que la cola de fibrina sola fuera apropiada para la técnica IPOM. Más tarde, el mismo grupo [16] realizó un ensayo clínico aleatorizado y concluyó que la fijación de la malla con sellador de fibrina en la reparación de hernias umbilicales pequeñas mejora el bienestar general y reduce el dolor postoperatorio agudo de los pacientes. Mientras tanto, Olmi y col. [17] realizaron un ensayo no aleatorio y concluyeron que el uso de una malla compuesta de doble cara con fijación mediante cola de fibrina puede lograr muy buenos resultados en los pacientes. Fortenly y col. [8] reportaron de que fijación de la malla con GLUBRAN® perjudica la integración del tejido, provoca inflamación, y altera desfavorablemente la biomecánica tanto de la malla macroporosa como de la pared abdominal. No obstante, algunos aspectos deben considerarse como el sesgo principal del diseño experimental: el modelo animal que se eligió para reproducir la pared abdominal humana fue pequeño (rata), y la cantidad de producto colocado extraperitonealmente fue 30 veces mayor que la cantidad indicada por el fabricante, según lo verificado experimentalmente por Losi et al. [10]. Pascual y col. [18] describieron que el seroma era evidente, especialmente en el grupo de GLUBRAN® 2, tras la fijación de la malla extraperitoneal en ratas. En nuestro estudio, el peso medio de los animales en ambos grupos fue de 34 kg ( $\pm$  0,8); así, en estos modelos animales, una gota de cola no es comparable a una gota de cola en modelos animales muy pequeños, como

las ratas. Un exceso de cola podría conducir a la formación de residuos rígidos no absorbidos en el tejido, por lo que aplicamos gotas controladas de la cola de fijación directamente sobre el peritoneo sin comprometer las estructuras musculares de la pared abdominal, evitando así alteraciones biomecánicas. Es posible observar una variedad de comportamientos biomecánicos de la malla cuando se coloca en diferentes niveles de la pared abdominal. En varios casos, el seroma está directamente relacionado con la extensión del tejido disecado, y cuando se usa cola, es necesario evitar espacios muertos antes de que polimerice. En nuestro estudio, no observamos seroma en los defectos. Dividimos la población de animales en dos grupos para diferenciar los efectos del complejo malla-pegamento a lo largo del tiempo. En cada grupo, se colocaron dos mallas para diferenciar la fijación con un aplicador de catéter laparoscópico convencional controlado manualmente, y un dispositivo de control automático denominado GLUTACK®.

En este estudio, realizamos una segunda laparoscopia en todos los animales justo antes de que fueran sacrificados. El objetivo era determinar directamente las características "in vivo" y la extensión de cualquier adherencia, así como los cambios morfológicos en el complejo malla-tejido. El contacto cercano entre la malla y las vísceras estimula la formación de adherencias, causando complicaciones mayores, como obstrucciones del intestino delgado y fistulas. Por lo tanto, una de nuestras preocupaciones fue investigar si la fijación de la malla intraperitoneal con GLUBRAN® 2 implica complicaciones viscerales. Zinther y col. [19] describieron la formación de adherencias densas con el uso de tackers absorbibles o no absorbibles y mostraron que se formaron menos adherencias utilizando mallas recubiertas

que con mallas no recubiertas. Algunos autores [20] han reportado una disminución en el número y la extensión de las adherencias con el uso de pegamento de fibrina. Encontramos adherencias en las mallas superiores relacionadas con el epiplón y el hígado, similares a los hallazgos descritos por Clarke y col. [21]. En las mallas inferiores, no se observaron adherencias en ninguno de los grupos, probablemente debido al movimiento del intestino, en contraste con el hígado, que es fijo, así como al método de aplicación controlada de las gotas utilizado para la fijación de la malla. Se sabe que cualquier episodio inflamatorio en la cavidad peritoneal produce irritación peritoneal local con pérdida de células mesoteliales regionales. Los defectos en el revestimiento mesotelial son reparados por la "metástasis" de células mesoteliales cercanas. Los defectos peritoneales sanan en todas partes simultáneamente. Un defecto peritoneal grande se cura en la misma cantidad de tiempo que un defecto pequeño, generalmente de 3 a 5 días. Este proceso es rápido y generalmente reconstituye la continuidad peritoneal sin formación de adherencias. Por lo general, la mayoría de las uniones fibrinosas formadas de esta manera se lisan a los pocos días de su desarrollo. Si persisten durante 3 días o más, puede ocurrir proliferación fibroblástica dentro de las mismas, causando la formación de adherencias en caso de que cayera una gota de cola dentro del peritoneo. No observamos este problema con GLUTACK® y sólo en un caso con el catéter laparoscópico. En este caso, identificamos la gota y esperamos 60-90 s tras la polimerización de la cola.

La interrupción o la formación de pliegues representa un fallo en la interfaz malla-pared abdominal (IMPA), lo que debilita el procedimiento y contribuye a la recidiva. Clarke y col. [21] describieron el puntaje medio más bajo de formación de pliegues con el uso de cola de fibrina solo para la fijación de la malla, mientras que el uso de tackers y suturas crea "huecos" en la malla que dificultan que la malla permanezca plana contra la pared abdominal. En nuestro estudio, fijamos la malla a lo largo de su superficie aproximadamente cada 3 cm, creando una IMPA muy buena y consiguiendo estabilidad de fijación. Estas características evitan la migración de la malla y pueden reducir su contracción. Por otro lado, con el uso de solo cola de fibrina, el mismo grupo describió una contracción significativa de la malla de hasta un 28% al cabo de 4 semanas; utilizaron un método de rociador para reparar la malla, y la inflamación excesiva resultante podría explicar estos hallazgos. En nuestro estudio, la cola GLUBRAN® 2 aplicada gota a gota produjo una contracción de la malla de aproximadamente un 10% después de 3 semanas y un 14% al cabo de 12 semanas. Una limitación es que queda por determinar si la malla habría seguido encogiéndose después de 12 semanas. En cualquier caso, la contracción de la malla fue muy baja utilizando tanto el aplicador laparoscópico como GLUTACK®.

Las mallas no recubiertas son más apropiadas que las mallas recubiertas para la fijación con cola porque la cola puede aplicarse directamente en la IMPA con mallas no recubiertas, mientras que, con las mallas recubiertas, la cola debe aplicarse en el lado parietal y luego tirar de la malla contra el pared abdominal. Esta maniobra puede reducir la eficacia de la cola y provocar fallos en la estabilidad de la malla. Eriksen y col. [22] encontraron una alta tasa de recidiva, especialmente en casos de defectos de hernia más grandes, con el uso de cola de fibrina para fijar una malla compuesta recubierta con colágeno. Jenkins y col. [23] también observaron una menor fuerza de fijación aguda con este tipo de mallas que con mallas no recubiertas. Schug-pass y col. [24] observaron los mejores resultados de fijación de malla con mallas de PP. En nuestro estudio, la fijación con Dyna Mesh IPOM obtuvo muy buenos resultados.

Por lo que respecta a la fuerza de fijación, Ladurner y col. [9] observaron que las suturas y los tackers eran superiores al cianoacrilato en términos de resistencia a la tracción (14,5 N por 9,6 N). Un interesante estudio de Reynvoet y col. [25] probó diferentes tackers absorbibles con una resistencia a la tracción de hasta 26 N/cm<sup>2</sup> después de 2 semanas en un modelo porcino. Ladurner y col. [26] observaron una resistencia a la tracción similar con la fijación con cola de mallas de PP/PVDF y la fijación con tackers espirales de mallas de ePTFE. Rieder y col. [27] propusieron la combinación de cola y suturas para una fijación de malla menos invasiva. En nuestro estudio, encontramos una mayor resistencia a la tracción en el grupo B que en el grupo A, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (3,3 N/cm<sup>2</sup> por 1,4 N/cm<sup>2</sup>). Estas resistencias a la tracción son similares a las descritas previamente por Eriksen y col. [15]. No obstante, es muy importante no considerar que aumentar la tensión aumenta la seguridad de la fijación de la malla. No conocemos la resistencia a la tracción adecuada para la fijación de la malla, por lo que debemos considerar múltiples factores que intervienen para lograr resultados óptimos, por ejemplo, para cerrar el defecto. La mayoría de los cirujanos que realizan RLHVI cierran el defecto y cambian el comportamiento biomecánico del complejo tejido-malla. Solo la fijación de la malla con cola podría tener más soporte cuando se implanta. Considerando los hallazgos morfológicos en este estudio, la resistencia a la tracción obtenida parece ser efectiva, y una mayor tensión puede no ser necesaria.

El estudio histológico reveló la formación de colágeno y la presencia de células miofibroblásticas pero solo en áreas donde se aplicó GLUBRAN® 2, y después de 12 semanas, también se observó la presencia de tejido óseo maduro en estas áreas (Fig. 5 b). La osificación mesentérica heterotópica (OMH) se refiere a la formación de lesiones óseas en lugares anormales dentro de la cavidad abdominal, y se ha descrito en la bibliografía. La OMH es un trastorno con

una manifestación inocua que se desarrolla después de una cirugía abdominal o un trauma relacionado con estímulos inflamatorios debido a una lesión abdominal. La osificación peritoneal es una afección patológica que a menudo se asocia con pacientes sometidos a diálisis peritoneal (DP) o que se produce como resultado de una ruptura esplénica traumática o peritonitis [28]. Aunque se cree que las respuestas inflamatorias contribuyen a la osificación peritoneal, los procesos que regulan la osificación mediada por peritonitis no están claros. Varios trabajos recientes han indicado la presencia de células progenitoras en el peritoneo, similares a las células madre en la médula ósea. Las células pluripotentes tienen la capacidad de diferenciarse en fenotipos osteogénicos, adipogénicos, neurogénicos y miogénicos. Simplemente, el mecanismo parece estar relacionado con el regreso de células mesenquimales indiferenciadas al sitio de inflamación y su estimulación para convertirse en osteoblastos o condroblastos [29]. La actividad estrogénica [30] también se ha demostrado que promueve la actividad de diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales.

En conclusión, la fijación de malla laparoscópica únicamente con la cola de comonómero sintética GLUBRAN® 2 es factible, eficaz y segura en la reparación de hernia incisional/ventral intraperitoneal en este modelo animal, pero la cola debe aplicarse usando un dispositivo para el control de gotas a fin de evitar la liberación de un exceso de cola. GLUBRAN® 2 interactúa con el tejido y promueve la formación de miofibroblastos y colágeno. Los estudios clínicos descritos en la bibliografía son insuficientes y se deben desarrollar ensayos controlados aleatorizados para corroborar estos resultados.

**Agradecimientos.** Agradecemos a la Unidad de Inmunohistoquímica del IRB de Lleida su apoyo inmunohistoquímico. También damos las gracias al Prof. Alessandro Poli del departamento de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Pisa (Italia). Un reconocimiento especial al centro CREBA (Centro de Investigación Biomédica Avanzada) y a su excelente equipo por facilitar las salas de operaciones y cuidar a los animales durante este estudio.

**Financiación.** Este estudio fue financiado por GEM SRL (LU) Italia.

### Cumplimiento de normas éticas.

**Conflicto de intereses.** El autor RV, el autor CM, el autor CG, el autor YM, el autor MN, el autor FV y el autor JO declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

**Aprobación ética.** Se siguieron todas las pautas internacionales, nacionales e institucionales aplicables para el cuidado y uso de animales: Resolución nº 9769 de la Dirección General de Política Ambiental, Generalitat de Catalunya, España.

**Derechos humanos y animales.** Este estudio no contiene estudios que involucren directamente a participantes humanos.

**Consentimiento informado.** Para este tipo de estudio, el consentimiento formal no era necesario.

### Referencias bibliográficas

- Rosenberg J (2009) Pain, quality of life and recovery after laparoscopic ventral hernia repair. *Hernia* 13:13–21. <https://doi.org/10.1007/s10029-008-0414-9>
- Langbach O (2015) Long term recurrence, pain and patient satisfaction after ventral hernia mesh repair. *World J Gastrointest Surg* 7(12):384. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i12.384>
- Wassenaar E, Schoenmaeckers E (2010) Mesh-fixation method and pain and quality of life after laparoscopic ventral or incisional hernia repair: a randomized trial of three fixation techniques. *Surg Endosc* 24:1296–1302. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0763-1>
- Reynvoet E, Deschepper E, Rogiers X, Troisi R, Berrevoet F (2014) Laparoscopic ventral hernia repair: is there an optimal mesh fixation technique? A systematic review. *Langenbeck's Arch Surg* 399:55–63. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1126-x>
- Muysoms F, Vander Mijnsbrugge G, Pletinckx P et al (2013) Randomized clinical trial of mesh fixation with “double crown” versus “sutures and tacks” in laparoscopic ventral hernia repair. *Hernia* 17(5):603–612. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1084-9>
- Antoniou SA, Ph D, Ko G et al (2015) Meta-analysis of randomized trials comparing nonpenetrating vs mechanical mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair. *Am J Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.06.008>
- Shah NS, Fullwood C (2014) Mesh fixation at laparoscopic inguinal hernia repair: a meta-analysis comparing tissue glue and tack fixation. *World J Surg* 38:2558–2570. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2547-6>
- Fortelny RH, Petter-Puchner AH, Glaser KS, Redl H (2012) Use of fibrin sealant (Tisseel/Tissucol) in hernia repair: a systematic review. *Surg Endosc Other Interv Tech* 26(7):1803–1812. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2156-0>
- Ladurner R, Drosse I, Bu D et al (2011) Cyanoacrylate glue for intra-abdominal mesh fixation of polypropylene-polyvinylidene fluoride meshes in a rabbit model. *J Surg Res* 162:157–162. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.11.710>
- Losi P, Burchielli S, Vet MD et al (2010) Cyanoacrylate surgical glue as an alternative to suture threads for mesh fixation in hernia repair. *J Surg Res* 6:6–11. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.05.003>
- Reynvoet E, Van Cleven S, Van Overbeke I et al (2015) The use of cyanoacrylate sealant as simple mesh fixation in laparoscopic ventral hernia repair: a large animal evaluation. *Hernia* 19:661–670. <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1347-8>
- Shen Y-M, Liu Y-T, Chen J, Sun L (2017) Efficacy and safety of NBCA (*n*-butyl-2-cyanoacrylate) medical adhesive for patch fixation in totally extraperitoneal prosthesis (TEP): a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(4):680–686. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1482-x>
- Schwab BR (2006) Less chronic pain following mesh fixation using a fibrin sealant in TEP inguinal hernia repair. *Hernia* 10:272–277. <https://doi.org/10.1007/s10029-006-0080-8>
- Burza A, Avantifiori R, Curinga R, Santini E, Delle Site PSF (2014) Comparison between two different mesh fixation methods in laparoscopic inguinal hernia repair: tackler vs synthetic cyanoacrylate glue. *Minerva Chir* 69(6):321–329
- Rosenberg J (2008) Laparoscopic intraperitoneal mesh fixation with fibrin sealant (Tisseel®) vs. titanium tacks: a randomised controlled experimental study in pigs. *Hernia* 12:483–491. <https://doi.org/10.1007/s10029-008-0375-z>
- Eriksen JR, Bisgaard T, Assaadzadeh S, Jorgensen LN, Rosenberg J (2009) Randomized clinical trial of fibrin sealant versus titanium tacks for mesh fixation in laparoscopic umbilical hernia repair. *Br J*

- Surg 98:1537–1545. <https://doi.org/10.1002/bjs.7646>
17. Stefano O, Giovanni C, Luca S, Claudio P, Giuseppe V, Enrico C (2010) Laparoscopic incisional hernia repair with fibrin glue in select patients. *JSLs* 14:240–245. <https://doi.org/10.4293/108680810X12785289144359>
18. Pascual G, Rodríguez M, Pérez-köhler B et al (2017) Host tissue response by the expression of collagen to cyanoacrylate adhesives used in implant fixation for abdominal hernia repair. *J Mater Sci Mater Med*. <https://doi.org/10.1007/s10856-017-5869-8>
19. Zinther NB, Wara P, Friis-Andersen H (2010) Intraperitoneal onlay mesh: an experimental study of adhesion formation in a sheep model. *Hernia* 14(3):283–289. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0622-y>
20. Gungor B, Malazgirt Z, Topgül K, Gök A, Bilgin M, Yürüker S (2010) Comparative evaluation of adhesions to intraperitoneally placed fixation materials: a laparoscopic study in rats. *Indian J Surg* 72(6):475–480. <https://doi.org/10.1007/s12262-010-0168-3>
21. Clarke T, Katkhouda N, Mason RJ (2011) Fibrin glue for intraperitoneal laparoscopic mesh fixation: a comparative study in a swine model. *Surg Endosc* 25:737–748. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1244-2>
22. Eriksen JR, Bisgaard T, Assaadzadeh S, Jorgensen LN, Rosenberg J (2013) Fibrin sealant for mesh fixation in laparoscopic umbilical hernia repair: 1-year results of a randomized controlled double-blinded study. *Hernia* 17:511–514. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1101-z>
23. Jenkins ED, Melman L, Deeken CR, Greco SC, Frisella MM, Matthews BD (2011) Biomechanical and histologic evaluation of fenestrated and nonfenestrated biologic mesh in a porcine model of ventral hernia repair. *J Am Coll Surg* 212(3):327–339. <https://doi.org/10.1016/J.JAMCOLLSURG.2010.12.006>
24. Schug-pass C, Lippert H (2010) Mesh fixation with fibrin glue (Tissucol/Tisseel®) in hernia repair dependent on the mesh structure—is there an optimum fibrin—mesh combination?—investigations on a biomechanical model. *Langenbeck's Arch Surg* 395:569–574. <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0466-z>
25. Reynvoet E, Berrevoet F, De Somer F, Troisi R (2012) Tensile strength testing for resorbable mesh fixation systems in laparoscopic ventral hernia repair. *Surg Endosc* 26:2513–2520. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2224-5>
26. Roland L (2008) Tissue attachment strength and adhesion formation of intraabdominal fixed meshes with cyanoacrylate glues. *Eur J Med Res* 13:185
27. Rieder E, Stoiber M, Scheikl V et al (2010) Mesh fixation in laparoscopic incisional hernia repair: glue fixation provides attachment strength similar to absorbable tacks but differs substantially in different meshes. *ACS* 212(1):80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.015>
28. Agarwal A, Breiman RS, Coakley FV (2004) Peritoneal calcification : causes and distinguishing features on CT. *Am J Roentgenol* 182:441–445
29. Shen J, Nair A, Saxena R, Zhang CC, Borrelli J Jr, Tang L (2014) Tissue engineering bone using autologous progenitor cells in the peritoneum. *PLoS ONE* 9(3):1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093514>
30. Paper O (2012) Estrogen and its receptor enhance mechanobiological effects in compressed bone mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs* 195:400–413. <https://doi.org/10.1159/000328003>

**Nota del editor.** Springer Nature se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.