

TS1003-025

NYCOMED

Eficacia probada en hemostasia y sellado tisular¹⁻⁷



NYCOMED

SIMPOSIUM GINECOLOGÍA "Problemática en Hemostasia y Sellado en Cirugía Ginecobstétrica"

MADRID 16 de OCTUBRE 2010

Reducción de las complicaciones posoperatorias⁸⁻¹²

Reducción de la estancia hospitalaria^{1,8,11}

Reducción de costes hospitalarios^{9,11,13-15}

Eficacia probada en sellado linfático^{16,17}



CON PATENTE HASTA 2022

- > Listo para usar.¹⁸
- > Único hemostático y sellante con soporte de colágeno equino.¹⁸
- > Exclusivo diseño del soporte de colágeno en panal de abeja.
- > Alta capacidad adhesiva.^{1-8,10-12,18,19}
- > Almacenamiento a temperatura ambiente.¹⁸



www.nycomed.es

TS1003-046

Introducción

Más de un centenar de expertos se dieron cita el pasado 16 de octubre en un simposium organizado por Laboratorios Nycomed. El encuentro, en el que participaron como ponentes tanto expertos nacionales como reputados especialistas extranjeros, sirvió para revisar la problemática que subsiste en la hemostasia y sellado durante la cirugía ginecobstétrica, subrayándose el papel que puede desempeñar en estos casos TachoSil®. Este fármaco, aprobado por la EMEA en el año 2006, se presenta como una esponja de colágeno que actúa de soporte de dos factores de coagulación, el fibrinógeno humano y la trombina humana; la riboflavina le confiere el color amarillo a la esponja, que indica el lado activo de la misma.

La Dra. Consuelo Fernández, Gerente Médico de Nycomed, hizo referencia a las indicaciones de TachoSil®: mejorar la hemostasia, favorecer el sellado tisular y reforzar suturas en cirugía vascular. Entre sus características destacan que posee una alta adhesividad, es flexible y resistente, adaptable a numerosos tipos de superficie y de movimientos fisiológicos de los órganos, su degradación es fisiológica, ha probado su eficacia y seguridad en distintos ensayos clínicos, cubre una importante laguna terapéutica, parece prevenir la aparición de adherencias, se presenta listo para usar y tiene un prolongado periodo de conservación (3 años a temperatura ambiente).

Las indicaciones de TachoSil® son las siguientes: mejorar la hemostasia, favorecer el sellado tisular y reforzar suturas en cirugía vascular.

Entre sus características destacan que posee una alta adhesividad, es flexible y resistente, adaptable a numerosos tipos de superficie y de movimientos fisiológicos de los órganos.

Su degradación es fisiológica, ha probado su eficacia y seguridad en distintos ensayos clínicos, cubre una importante laguna terapéutica, parece prevenir la aparición de adherencias, se presenta listo para usar y tiene un prolongado periodo de conservación

La capacidad hemostática de TachoSil® se debe a su peculiar composición. La combinación de fibrinógeno y trombina permite una aceleración de la última etapa de la cascada de la coagulación, un hecho comprobado y confirmado en una amplia serie de ensayos clínicos y en distintos tipos de cirugías (en comparación con otros productos, favorece una hemostasia más rápida y en una mayor proporción de pacientes).

La Dra. Consuelo Fernández indicó que su propiedad como sellante tisular se debe, fundamentalmente, a la acción que ejerce el polímero de fibrina que fabrican el fibrinógeno y la trombina y también a la exclusiva estructura de su colágeno (en forma de panales de abeja); de hecho, al contacto con los fluidos orgánicos, TachoSil® se adhiere a la superficie y las celdillas de la esponja se colapsan y favorecen un sellado hermético. Igualmente, se ha certificado su capacidad para reforzar suturas, siendo este efecto independiente del estado de coagulabilidad de la sangre de los pacientes. TachoSil® posee una fuerza adhesiva superior a otros pegamentos comercializados. Se pega firmemente al tejido debido a la estructura del colágeno y al coágulo de fibrina formado. La Dra. Fernández resaltó que en presencia de distintos fluidos orgánicos, TachoSil® soporta altas presiones (superiores a las que soporta la pleura pulmonar en un estomudo).

También resultan de gran utilidad práctica otros rasgos distintivos de TachoSil®, como son su flexibilidad y resistencia, adaptándose a superficies irregulares y al movimiento fisiológico de los órganos.

La degradación del fármaco es fisiológica. TachoSil® se degrada en un periodo de 4 a 12 semanas, e incluso ya en la segunda semana más de la mitad del medicamento ha sido degradado.

La eficacia y seguridad del fármaco ha sido probada en ensayos clínicos pivotaes, que han permitido su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Actualmente está indicado para su uso en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía, para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular y como refuerzo de sutura en cirugía vascular y cuando las técnicas estándar se muestran insuficientes.

Por su parte, los datos de seguridad recopilados muestran que se trata de un medicamento seguro. En general, las complicaciones posoperatorias son mínimas; la EMA tan sólo apunta tres situaciones a tener en cuenta: los casos de hipersensibilidad (muy poco frecuentes), el

tromboembolismo (muy raro, y sólo si se aplica por vía intravascular) y la pirexia (que se presenta en un número similar de pacientes tanto en el grupo TachoSil® como en el grupo control). Por lo tanto, la única contraindicación que se detalla en la ficha técnica es la de hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes como advertencias y precauciones de uso, se recuerda que debe utilizarse sólo a nivel local y que no se debe aplicar por vía intravascular.

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en septiembre de 2005, consideró que TachoSil® cubre una laguna terapéutica al resolver necesidades quirúrgicas para las que no se dispone de otras alternativas.

En septiembre de 2005 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios reconoció que TachoSil® cubre una laguna terapéutica al resolver necesidades quirúrgicas para las que no se dispone de otras alternativas

Recientemente, se han publicado estudios clínicos y experimentales que amplían el ámbito de eficacia de esta esponja de colágeno. Estos trabajos sugieren que TachoSil® previene la aparición de adherencias.

Para finalizar, la Dra. Fernández afirmó que tanto su facilidad de uso como su sencilla conservación (a temperatura ambiente, durante 3 años) y el hecho de que se presente listo para usar, son otros rasgos diferenciales de TachoSil®, que lo hacen especialmente útil en cirugía de urgencia. La esponja, además, cubre cualquier superficie, pudiéndose recortar o superponer una a otra; por otra parte, es aplicable en zonas de difícil abordaje, pudiéndose emplear tanto en cirugía abierta como laparoscópica. En este último caso, se recomienda alisar y aplastar cuidadosamente con las manos la esponja, asegurando en todo momento que la lámina esté seca. Posteriormente, se procede a enrollarla con la cara activa hacia fuera y sobre el eje corto, para facilitar su paso a través del trócar. Finalmente, TachoSil® se introduce en una funda (punta de perfusión, bolsa de colostomía, dedo de guante), manteniendo la punta lo más tensa posible.



Expertos participantes: De izquierda a derecha, los Dres. Erdogan Nohuz, Vasilij Russu, Tirso Pérez Medina, Luis M. Chiva, F. Javier Marina, José M. Cózar, Evaristo Varo y Consuelo Fernández



Hemostasia y sellado en Cirugía General

Dr. Evaristo Varo

Unidad de Trasplantes Abdominales. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

TachoSil® se comenzó a utilizar en cirugía general como hemostático y como sellante tisular, acumulándose en estos casos una basta experiencia. En este sentido, el Dr. Varo presentó una amplia y variada casuística recogida en su Unidad desde que comenzaron a emplear TachoSil® en estos tipos de cirugía.

Favorecer la hemostasia en la cirugía hepática, especialmente en aquellas situaciones en las que se requieren grandes resecciones, es un objetivo prioritario del cirujano. En este sentido, el Dr. Varo aludió a un caso propio en el que se practicó una hepatectomía central por colangiocarcinoma intrahepático periférico. *"En esta enferma, la utilización de TachoSil® no sólo nos sirvió para reforzar la hemostasia, sino también para prevenir la aparición de fístulas biliares, que son especialmente frecuentes cuando se practica una gran resección hepática"*.

La utilización de TachoSil® sirvió para reforzar la hemostasia y también para prevenir la aparición de fístulas biliares, que son especialmente frecuentes cuando se practica una gran resección hepática

También ha demostrado su eficacia en situaciones clínicas en las que el hígado se encuentra gravemente afectado, poniendo en peligro la hemostasia y potenciando el riesgo de hemorragias intra y posoperatorias. En un paciente oncológico sometido a quimioterapia y en el que se le practicó una hepatectomía derecha ampliada por la existencia de un colangiocarcinoma tipo IIIA, según mostró el Dr. Varo, *"el uso de TachoSil® ayudó como refuerzo hemostático, previniendo la aparición de episodios hemorrágicos y de fístulas biliares"*.

Este medicamento también puede resultar de gran ayuda en la cirugía hepática pediátrica. En concreto, se mostró en esta reunión la utilidad de TachoSil® en una niña de 4 años sometida a hepatectomía izquierda por la existencia de un tumor gigante benigno (Figura 1). En esta situación, según explicó el Dr. Evaristo Varo, *"más que por su efecto hemostático (que también fue destacable), este fármaco nos resultó de interés porque evitó la presencia de fístulas biliares"*.

Figura 1. Hepatectomía izquierda por la existencia de un tumor gigante benigno



A pesar de que la cirugía de la hipertensión portal es menos frecuente por diferentes motivos, es una situación clínica que también puede beneficiarse de las propiedades hemostáticas y sellantes de TachoSil®. Partiendo de su casuística en derivaciones quirúrgicas por hipertensión portal, el Dr. Varo concluyó que *"en enfermos cirróticos, con una gran propensión al sangrado, la aplicación de esta esponja nos ayuda a reforzar la hemostasia y a evitar las fístulas, actuando también como sellante"*.

En enfermos cirróticos, con una gran propensión al sangrado, la aplicación de esta esponja ayuda a reforzar la hemostasia y a evitar las fístulas, actuando también como sellante

La cirugía laparoscópica, aunque ha supuesto grandes beneficios, se asocia en algunas ocasiones con la aparición de algunas lesiones iatrogénicas. En un caso de lesión iatrogénica laparoscópica de la vía biliar, en el que se efectuó una hepatoyeyunostomía, la aplicación de TachoSil® permitió solventar los problemas derivados de la necesidad de realizar una anastomosis compleja y de alto riesgo, aprovechando su capacidad de sellante tisular (evita la fuga biliar, que es especialmente frecuente en este tipo de cirugía y que, incluso, puede precisar de un trasplante hepático).

También en la cirugía pancreática se dispone de una extensa y positiva experiencia con TachoSil®. Así fue el caso de un hombre de 58 años con cáncer de páncreas y atrapamiento de la arteria mesentérica superior (AMS), sometido a una duodenopancreatectomía cefálica, en el que se empleó satisfactoriamente este medicamento como sellante tisular en una anastomosis de alto riesgo.

Los resultados también han sido buenos en pancreatectomías corporocaudales por tumor carcinóide, reduciendo significativamente el riesgo de aparición de linforragias posoperatorias. En este caso la aplicación de TachoSil® permitió sellar perfectamente los vasos linfáticos en el posoperatorio.

En el trasplante hepático es ya muy común el uso de este recurso hemostático y sellante. En base a un caso clínico concreto (trasplante hepático en un paciente cirrótico por el virus de la hepatitis C), el experto puntualizó que *"cuando realizamos un trasplante hepático en un enfermo cirrótico debemos asumir que el nuevo hígado que se trasplanta tarda algún tiempo en funcionar de forma correcta, de ahí la importancia de disponer de un fármaco como éste, capaz de favorecer una correcta hemostasia, de actuar con sellante tisular y de prevenir las fístulas biliares"*.

Un caso especialmente complejo en el que se ha empleado TachoSil®, según informó el ponente, fue en un niño de 8 años que sufrió un fallo hepático fulminante, siendo necesario efectuar una reducción hepática para facilitar el trasplante (dado que el receptor tenía un peso de 26 kilos y el hígado disponible más compatible procedía de un donante adulto de 55 kilos) (Figura 2).

Figura 2. Trasplante de hígado en un niño de 8 años con reducción hepática



TachoSil® es eficaz para mejorar la hemostasia y el sellado linfático, para prevenir fístulas biliares, sobre todo en grandes resecciones, y para prevenir fugas tanto pancreáticas como urológicas, además de reforzar las suturas vasculares. En casos complicados TachoSil® es de gran ayuda

Figura 3. Hígado recubierto por TachoSil® tras extraer su cápsula de Glisson en la cirugía de la carcinomatosis



También en trasplante de páncreas TachoSil® es utilizado con éxito. En la mayor parte de las ocasiones, este tipo de trasplante se practica en diabéticos. En estos casos, se suele realizar un trasplante de páncreas entero (como manguito duodenal) y de riñón, siendo precisa una compleja sutura del páncreas al intestino del paciente. Esta sutura intestinal en un enfermo que no ha sido preparado para ella (cirugía urgente) conlleva importantes riesgos (el intestino no ha sido limpiado, se administra un cóctel de fármacos inmunosupresores, etc.), multiplicándose las probabilidades de aparición de una fístula (que en esta situación de inmunosupresión supone, en la mayor parte de los casos, la muerte del paciente). En este contexto, a juicio del Dr. Varo, *"hemos comprobado como la esponja de TachoSil® evita el desarrollo de estas fístulas"*.

El equipo del Dr. Evaristo Varo también tiene experiencia con TachoSil® en algunos casos de carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario en los que se ha practicado una peritonectomía de Sugarbaker (Figura 3).

En definitiva, el Dr. Varo señaló que *"TachoSil® es eficaz para mejorar la hemostasia y el sellado linfático, para prevenir fístulas biliares, sobre todo en grandes resecciones, y para prevenir fugas tanto pancreáticas como urológicas, además de reforzar las suturas vasculares"*. Sin duda, añadió, *"en casos complicados TachoSil® es de gran ayuda"*.



Hemostasia y sellado en Urología

Dr. José M. Cózar

Servicio de Urología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

En los últimos años se han diseñado nuevos productos hemostáticos que se han incorporado al arsenal quirúrgico y que ayudan al propio cirujano, al paciente e, incluso, a los gestores hospitalarios. Entre estos productos hemostáticos, y fruto de una profunda investigación sobre los componentes que intervienen en una correcta hemostasia, destaca TachoSil®, que cuenta con estudios preclínicos y en humanos que corroboran su eficacia y seguridad. Según palabras del Dr. José M. Cózar, "este fármaco ayuda al cirujano a conseguir una adecuada hemostasia en múltiples situaciones quirúrgicas complejas; en el paciente permite prevenir posibles complicaciones (como sangrados/hematomas intra o posoperatorios); y, finalmente, desde el punto de vista del gestor, este producto aporta otros beneficios añadidos, reduciendo las estancias hospitalarias, los reingresos, el consumo de fármacos, etc."

TachoSil® ayuda al cirujano a conseguir una adecuada hemostasia en múltiples situaciones quirúrgicas complejas y permite prevenir posibles complicaciones (como sangrados/hematomas intra o posoperatorios); desde el punto de vista del gestor, este producto aporta otros beneficios añadidos, reduciendo las estancias hospitalarias, los reingresos, el consumo de fármacos, etc.

Esta esponja de colágeno, compuesta por fibrinógeno y trombina humanos, está lista para usar en quirófano y se aplica sobre la superficie sangrante, siendo necesario presionar sobre ella durante 3-5 minutos para lograr una perfecta hemostasia. En los diferentes estudios clínicos realizados en más de 2.600 pacientes utilizando TachoSil® como agente hemostático, los resultados lo avalan como un medicamento seguro y eficaz en la resolución de sangrados activos, en la prevención de hematomas en cirugías complejas, en la prevención de fuga de fluidos corporales (como la bilis o la linfa) en cirugía hepato-biliar y en la fuga aérea en cirugía pulmonar (al actuar también como sellante).

El uso y aplicación de TachoSil® en el ámbito urológico en nuestro país tiene ya una larga trayectoria, apoyado en sus excelentes resultados en estudios preclínicos y en humanos llevados a cabo en cirugía abierta renal (nefrectomías totales y parciales o tumorectomías). De especial relevancia es un estudio aleatorizado y prospectivo de Siemer S, *et al.*, en el que se ha comprobado la eficacia y seguridad de TachoSil® como tratamiento hemostático en comparación con la sutura estándar en la resección tumoral renal (*Eur Urol.* 2007 Oct;52(4):1156-63). En este trabajo se concluye que el tiempo para conseguir la hemostasia es significativamente menor cuando se utilizó TachoSil® respecto a la sutura estándar (5,3 versus 9,5 minutos) ($p < 0,0001$). Además, se pone de manifiesto que la hemostasia se consiguió dentro de los 10 minutos en el 92% de los casos en los que se utilizó la esponja de colágeno y en el 67% de los tratados con sutura estándar ($p < 0,0001$).

El uso y aplicación de TachoSil® en el ámbito urológico tiene ya una larga trayectoria, apoyado en sus excelentes resultados en estudios preclínicos y en humanos llevados a cabo en cirugía abierta renal

Por su parte, expertos de la talla de J. Biserte aseguran (*J Chir.* 2007 Ene-Feb;144(1):82-3) que es en la nefrectomía parcial (generalmente por extirpación de un tumor renal o por otras causas) donde la utilización del TachoSil® tiene la principal indicación urológica, aunque también indica su uso en los traumatismos renales.

Aludiendo ya a su experiencia personal con este agente hemostático, el Dr. Cózar mostró a los asistentes los beneficios que se obtienen con este medicamento en distintas cirugías urológicas. Así, por ejemplo, en un paciente con tumor en la valva posterior, subsidiario de una cirugía renal conservadora de nefronas, la aplicación de TachoSil® tras la tumorectomía no sólo permite amoldarse perfectamente a una superficie cóncava altamente sangrante, sino que logra un destacado efecto de sellado (Figura 4).

Figura 4. Cirugía de un tumor de la valva posterior, subsidiario de cirugía renal conservadora de nefronas



En el abordaje quirúrgico de tumores mesorrenales también tiene una aplicación prioritaria este producto, "ya que se trata de casos muy complejos, en los que un punto de sutura mal aplicado o realizado fuera del área diana es tremendamente comprometido y puede suponer un sangrado abundante. En estas situaciones clínicas, para el cirujano es tremendamente tranquilizador disponer de una esponja de colágeno", apuntó el Dr. Cózar. Incluso, tal y como añadió, "estética y morfológicamente también nos ofrece importantes ventajas en estos casos en comparación con los recursos tradicionales".

La posibilidad de dejar totalmente expuesto TachoSil® o de dar un punto de aproximación tras algunas cirugías urológicas depende de cada cirujano. En palabras de ponente, "el resultado es el mismo; la aplicación de este agente hemostático en el margen quirúrgico renal, recubriendo la superficie hemorrágica, va a facilitar una hemostasia completa".

La aplicación de TachoSil® en el margen quirúrgico renal, recubriendo la superficie hemorrágica, va a facilitar una hemostasia completa. También en el trasplante renal se consigue un control hemorrágico durante el trasplante con TachoSil®

También en el trasplante renal, especialmente en riñones donados sometidos a una biopsia (situación habitual en donantes de más de 60 años), se consigue un control hemorrágico con TachoSil®.

Incluso en situaciones especialmente complejas, como puede ser un carcinoma de células renales sobre trasplante renal, resulta de utilidad este agente hemostático y sellante tisular. En estos casos, una vez practicada la tumorectomía, la colocación de TachoSil® sobre el lecho quirúrgico y la sutura de los bordes de resección evita importantes complicaciones.

Gracias al prolongado y exitoso empleo de TachoSil® en distintos tipos de cirugía urológica, se han ido ampliando sus indicaciones y se han ido acumulando experiencias positivas y nuevas recomendaciones por parte de las principales instituciones y sociedades científicas de referencia mundial. Así, en la Guía Clínica Europea en cáncer de próstata, cuando hay un tumor prostático órgano-confinado se aconseja una prostatectomía radical con preservación de nervios erectores, para cuya consecución es fundamental minimizar la electrocoagulación a nivel de las bandeletas, siendo necesario realizar la hemostasia a dicho nivel mediante algún agente hemostático. Partiendo de esta recomendación, el grupo de trabajo del Dr. Cózar apuesta por el uso de TachoSil® tras cirugía prostática radical (prostatectomía radical abierta o laparoscópica) para evitar la lesión de los filetes nerviosos y preservar la función eréctil del paciente.

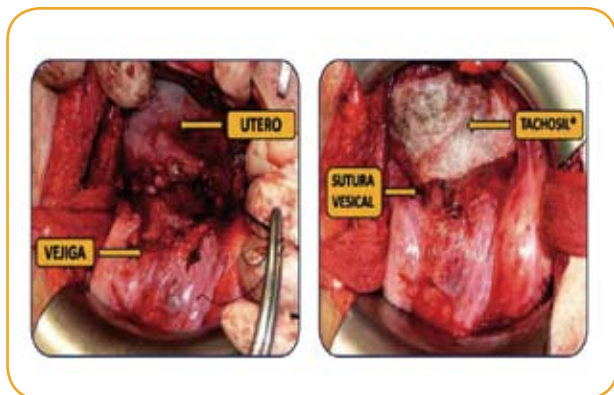
El grupo de trabajo del Dr. Cózar apuesta por el uso de TachoSil® tras cirugía prostática radical (prostatectomía radical abierta o laparoscópica) para evitar la lesión de los filetes nerviosos y preservar la función eréctil del paciente

En la literatura médica se pueden encontrar varios trabajos que avalan el uso de esta esponja de colágeno en prostatectomías radicales laparoscópicas. Una de las series más amplias de pacientes, publicadas por Stolzenburg JJ et al (World J Urol, 2006), evidencia el escaso porcentaje de complicaciones registradas. Tras analizar 900 casos de prostatectomía radical extraperitoneal endoscópica, sólo se encontró lesión vascular, sangrado y/o hematoma en un 1% de los pacientes, que fueron resueltos con coagulación, dipaje y TachoSil®.

Pero hay otras muchas indicaciones de TachoSil® en cirugía urológica: los traumatismos renales, las lesiones del parénquima renal o las complicaciones del trasplante renal. Incluso, según resaltó el Dr. Cózar, "hay otras posibles indicaciones, que podemos calificar de creativas, en las que se puede usar este fármaco, como para la prevención de fístulas vesicouterinas (Figura 5), los hematomas retroperitoneales posbiopsia renal o la poliquistosis renal".

Hay otras posibles indicaciones, que podemos calificar de creativas, en las que se puede usar este fármaco, como para la prevención de fístulas vesicouterinas, los hematomas retroperitoneales posbiopsia renal o la poliquistosis renal

Figura 5. Prevención de fístula vesicouterina tras cesárea iterativa con apertura vesical mediante interposición con TachoSil®



Partiendo de estas evidencias y de su experiencia recopilada en los últimos 5 años con la esponja de TachoSil® en Urología, el ponente resaltó las principales ventajas que aporta este fármaco en comparación con otros hemostáticos disponibles actualmente. En su opinión, "ahora tenemos un agente verdaderamente hemostático, ya que anteriormente utilizábamos otros, que tenían más un efecto psicológico sobre el cirujano que lo usaba que como agente hemostático real". Junto a esta ventaja principal, el Dr. Cózar también resaltó "su rápida y fácil preparación, así como su flexibilidad (pudiendo adaptar la esponja a cualquier tipo de superficie y cortarse en trozos)". Además,

según enumeró, "no precisa una conservación especial (a diferencia de los hemostáticos locales de origen biológico), manteniéndose a temperatura ambiente (hasta 25° C) durante 36 meses".

Es destacable su rápida y fácil preparación, así como su flexibilidad (pudiendo adaptar la esponja a cualquier tipo de superficie y cortarse en trozos); no precisa una conservación especial (a diferencia de los hemostáticos locales de origen biológico), manteniéndose a temperatura ambiente (hasta 25° C) durante 36 meses

A modo de conclusiones, el ponente subrayó que "TachoSil® es un producto que viene a enriquecer el arsenal de recursos que tenemos como cirujanos para conseguir una buena hemostasia en nuestros pacientes, lo que puede redundar en una mejor calidad de la cirugía para ellos y para nosotros; además, al reducir las complicaciones posquirúrgicas, provoca una menor estancia hospitalaria". Sin duda, sentenció, "puede ser de gran ayuda, siendo un producto eficiente, eficaz, seguro y rentable".



Hemostasia y sellado en Cirugía Ginecológica. Casos prácticos. Cirugía de mama

Dr. F. Javier Marina

Unidad de Ginecología Oncológica y Patología mamaria.
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Una de las primeras aplicaciones de TachoSil® en Ginecología se circunscribió al ámbito de la cirugía mamaria, donde el Dr. Javier Marina posee una muy amplia experiencia. Desde el año 2008 no sólo ha empleado este agente hemostático y sellante en cirugía de mama, sino que ha extendido su aplicación a distintos campos de la Obstetricia y Ginecología. Así, presentó en este foro su satisfactoria trayectoria con el empleo de este fármaco en Obstetricia (desgarros perineales, estallidos vaginales, cesáreas, histerectomías obstétricas), en Ginecología (miomectomía, endometriosis, gestación ectópica, abscesos tubáricos, histerectomía, etc.), en cirugía laparoscópica y en las complicaciones de la cirugía oncológica y del suelo pélvico (sangrados de difícil acceso y localización).

En la cirugía de la mama, como expuso el Dr. Marina, *"hay cuatro situaciones clínicas en las que hemos usado con éxito este medicamento y donde podemos recomendar su aplicación: 1) cuadrantectomías; 2) cirugía conservadora y linfadenectomía axilar; 3) mastectomía, y 4) mastectomía y linfadenectomía axilar"*

Hay cuatro situaciones clínicas en la cirugía de mama en las que hemos usado con éxito TachoSil® y donde podemos recomendar su aplicación:

- 1) cuadrantectomías;
- 2) cirugía conservadora y linfadenectomía axilar;
- 3) mastectomía, y
- 4) mastectomía y linfadenectomía axilar

En Obstetricia, entre otras indicaciones, el ponente aconsejó especialmente su utilización en cesáreas, desgarros perineales, estallidos vaginales o en histerectomías obstétricas. Ya en Ginecología, son muchas las intervenciones quirúrgicas que pueden beneficiarse de las propiedades de TachoSil®. Entre ellas, el Dr. Marina citó, como más importantes, la endometriosis, la gestación ectópica, los abscesos tubáricos, la histerectomía, la miomectomía o la cirugía laparoscópica. De la misma manera, en cirugía oncológica ginecológica se cuenta en estos momentos con un amplio cuerpo de evidencia científica con TachoSil®,

empleándose tanto en tumores de vulva, como de cérvix, endometrio, ovario y en cirugía avanzada.

En Obstetricia, entre otras indicaciones, la utilización de TachoSil® está especialmente indicada en cesáreas, desgarros perineales, estallidos vaginales o en histerectomías obstétricas. En Ginecología, en la endometriosis, la gestación ectópica, los abscesos tubáricos, la histerectomía, la miomectomía o la cirugía laparoscópica

Centrándose específicamente en su experiencia clínica con TachoSil® en cáncer de mama, el experto presentó los principales resultados obtenidos en una serie de casos, apuntando también algunos datos básicos sobre la repercusión actual que tiene esta enfermedad ginecológica. Y es que el cáncer de mama se ha erigido en el tumor más frecuente en mujeres occidentales; en España se diagnostican unos 16.000 casos/año, que producen la muerte de casi 6.000 mujeres. Actualmente, el manejo quirúrgico del cáncer de mama comprende la resección del tumor primario y la resección de los ganglios linfáticos afectados. Las técnicas quirúrgicas han evolucionado drásticamente desde las mastectomías radicales a las lumpectomías conservadoras, aunque el vaciamiento axilar sigue siendo un método quirúrgico ampliamente utilizado (con una morbilidad elevada). Sin duda, la biopsia del ganglio centinela ha supuesto el avance más representativo en el tratamiento del carcinoma mamario tras el descubrimiento de la cirugía conservadora.

Con todo, y a pesar de los progresos en este ámbito, la cirugía de mama tiene complicaciones en muchos casos; entre ellas, se estima que en un 3-50% de los casos (según las series) presentan seromas, hay hematomas en un 2-10% de las cirugías, la infección en el lugar de la herida es referida en un 1-20% de los casos y también es frecuente la dehiscencia de la herida. Todo ello se asocia con importantes consecuencias clínicas, como el aumento de la necesidad de efectuar drenajes, el incremento de las hospitalizaciones o el retraso en el comienzo del tratamiento complementario (quimioterapia, radioterapia).

Partiendo de esta realidad, el Dr. Marina dio a conocer algunos de los principales hallazgos obtenidos hasta el momento con una serie retrospectiva que, como objetivo primario, se había fijado describir el manejo y resultados de TachoSil® como hemostático y sellante en cirugía de la mama. En ella se incluyeron 52 pacientes sometidas a cirugía de la mama entre marzo de 2008 y julio de 2009 en las que se había empleado TachoSil®. Las pacientes tenían una edad media de 56,3 años, presentando la mayor parte de ellas (un 96,2%) cáncer de mama y sólo una mínima parte una enfermedad de Paget (3,8%). En un 92,3% de las mujeres se realizó la biopsia del ganglio centinela (BGC), que fue positiva en un 30,8% de los casos y negativa en un 61,5%. El número medio de ganglios extirpados fue de 11,9. Respecto a las características del procedimiento, el Dr. Marina informó que “en un 67,3% de los casos la cirugía se llevó a cabo en el lecho mamario, precisándose una media de 1,4 esponjas de TachoSil®; en un 25% de las mujeres, la cirugía se practicó en el hueco axilar, empleándose en estos casos una media de 1 esponja; finalmente, en un 7,7% de las pacientes reclutadas para esta serie se procedió a una intervención quirúrgica en el lecho mamario y en el hueco axilar, siendo preciso en esta situación el empleo de una media de 1,5 esponjas de TachoSil®. La mayoría de las enfermas (un 98%) requirieron la utilización de 1-2 esponjas” (Tabla 1).

Tabla 1

Características de las pacientes	
Diagnóstico. Número de pacientes %	
Cáncer de mama	50 (96,2%)
Enfermedad de Paget	2 (3,8%)
BGC, número de pacientes (%)	
Sí	48 (92,3%)
- BGC positiva	16 (30,8%)
- BGC negativa	32 (61,5%)
No	4 (7,7%)
Número de ganglios extirpados (niveles I-II) media ± DS	11,9 ± 1,8
Procedimientos. Número de pacientes %	
Lecho mamario	35 (67,3%)
Hueco axilar	13 (25%)
Lecho mamario + hueco axilar	4 (7,7%)
Número de esponjas TachoSil®, media	1,5

En cuanto al volumen drenado, en las primeras 24 horas la media fue de 96,6 cm³; a las 24-48 horas este volumen medio se redujo considerablemente (44,6 cm³); finalmente, después de 48-72 horas, el volumen medio de drenaje fue de 31,2 cm³. En conjunto, el volumen de drenaje acumulado fue de 152,2 cm³ (con un intervalo entre 50-270 cm³). La estancia hospitalaria media de las pacientes fue de 2,8 días, “una tasa que según estamos comprobando en un análisis

más avanzado pendiente de publicación es significativamente inferior a la documentada entre las mujeres de características similares y sometidas a intervenciones parecidas en las que no se utilizó TachoSil®”, aseguró el ponente. La mayor parte de las mujeres (un 96,2%) analizadas en el presente estudio (n=52) precisaron una media de dos consultas tras el alta hospitalaria en los primeros 6 meses (Tabla 2).

Tabla 2

Resultados	
Volumen de drenaje, media ± DS (ml)	
Volumen de drenaje 0-24 h	96,6 ± 29,2
Volumen de drenaje 24-48 h	44,6 ± 19,2
Volumen de drenaje 48-72 h	31,2 ± 7,0
Volumen de drenaje acumulado	152,2 ± 62,8
Estancia hospitalaria media	2,8 días
Número de consultas de alta en los 6 primeros meses	
2 consultas, número de pacientes (%)	50 (96,2%)
3 consultas, número de pacientes (%)	2 (3,8%)
Complicaciones posoperatorias, número de pacientes (%)	
Sí	5 (9,6%)
No	47 (90,3%)

Como otro dato positivo, el Dr. Marina indicó el escaso porcentaje de complicaciones registradas entre las mujeres que fueron subsidiarias del empleo de la esponja de colágeno. Un 90,3% no mostraron complicaciones posoperatorias; entre las que sí tuvieron algún tipo de complicación (un 9,6%), se comprueba que la más frecuente fue la infección local (un 3,8% del total, con una duración media de 9 días) y la inflamación (un 5,7%, con una duración media de 1,6 días) (Tabla 2).

TachoSil® tiene un manejo sencillo y rápido, se amolda a la mayoría de los campos quirúrgicos, disminuye de forma medible el sangrado y el drenaje linfático, proporciona un sellado eficaz en heridas operatorias y acorta la estancia hospitalaria; además, se asocia con una escasa morbilidad

A tenor de los resultados de este estudio, el Dr. Marina concluye que “TachoSil® tiene un manejo sencillo y rápido, se amolda a la mayoría de los campos quirúrgicos, disminuye de forma medible el sangrado y el drenaje linfático, proporciona un sellado eficaz en heridas operatorias y acorta la estancia hospitalaria; además, se asocia con una escasa morbilidad”.



Experiencia personal en Ginecología Oncológica

Dr. Luis M. Chiva

Departamento de Oncología Quirúrgica y Ginecología Oncológica.
MD Anderson International España. Madrid

En el Hospital MD Anderson International España se posee una extensa experiencia (de más de 3 años) con el uso de TachoSil® en intervenciones quirúrgicas especialmente difíciles, dado que la mayor parte de los casos que se abordan en este centro revisten una importante gravedad y se encuentran frecuentemente en estadios avanzados de la enfermedad oncológica. Según reconoce el Dr. Luis M. Chiva, *"como ginecólogo oncológico estoy muy satisfecho con poder disponer de esta arma terapéutica, que nos ayuda como hemostático y como sellante tisular en cirugías ginecológicas de carácter oncológico que, en la mayor parte de los casos, tienen un carácter muy complejo"*.

TachoSil® está indicado en diversas situaciones clínicas de sangrado o sellado (la exenteración pelviana, la linfadenectomía preaórtica) o como refuerzo del sellado tras sutura de lesiones vasculares o ureterales. También ha sido utilizado para hemostasia tras resecciones hepáticas superficiales, para envolver anastomosis colorectal o tras el cierre de la vejiga urinaria después de una resección parcial de la misma

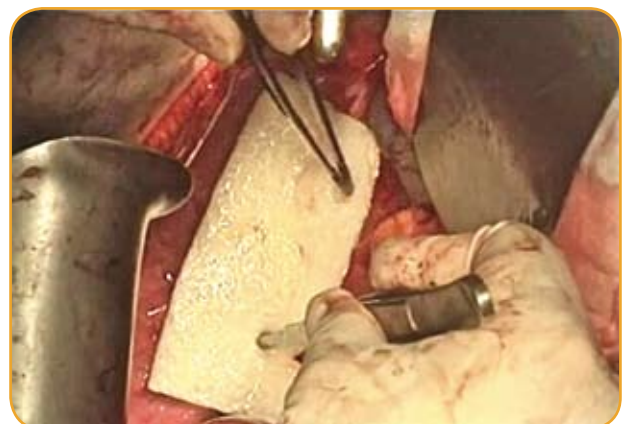
A modo de introducción, el experto recordó que *"la cirugía radical pélvica y abdominal que se practica en el ámbito de la ginecología oncológica conlleva en muchas ocasiones disecciones amplias de territorios quirúrgicos infiltrados por un tumor y, en algunos casos, en pacientes radiadas"*. En este contexto, no es infrecuente enfrentarse a áreas de sangrado en sábana en las que la hemostasia se hace difícil y tediosa; además, la hemostasia llevada a cabo con electro-bisturí conlleva riesgos de necrosis tisular que pueden dañar el tejido subyacente, provocando secuelas posoperatorias graves (como fistulas urinarias o digestivas).

Durante su presentación, el Dr. Chiva efectuó una amplia revisión de casos clínicos particulares que, por su gravedad o por su carácter paradigmático, representan el amplio abanico de indicaciones que puede tener este medicamento de colágeno en ginecología oncológica. Así, se mostraron vídeos explicativos sobre el uso de TachoSil® en diversas situaciones clínicas de sangrado o sellado (la exenteración pelviana, la linfadenectomía preaórtica) o como refuerzo del sellado tras sutura de

lesiones vasculares o ureterales. Igualmente, se mostraron casos clínicos en los que el producto ha sido utilizado para hemostasia tras resecciones hepáticas superficiales, para envolver una anastomosis colorectal o tras el cierre de la vejiga urinaria después de una resección parcial de la misma. En todas las situaciones, indicó el Dr. Chiva, *"ha funcionado adecuadamente, excepto cuando nos hemos enfrentado a un sangrado agudo en chorro"*.

Una de las indicaciones en las que se ha utilizado TachoSil® ha sido en cirugía de cáncer de ovario. A modo de ejemplo ilustrativo, el ponente presentó el caso de una mujer con cáncer de ovario y afectación diafragmática. Durante la intervención, y tras maniobras previas de abordaje, se decidió efectuar una exéresis en bloque de la serosa diafragmática, con posterior sutura, que fue reforzada con la aplicación de la esponja de TachoSil®. Sobre este caso, el Dr. Chiva aclaró que *"nos dio mucha tranquilidad reforzar la sutura de esta herida quirúrgica con un sellante y hemostático como éste"*. En otra paciente con cáncer de ovario avanzado (Figura 6), sometida a linfadenectomía radical retroperitoneal preaórtica y pélvica, se procedió a situar una tira del fármaco en el área preaórtica izquierda para evitar el linfocelo y la linforrea (que en algunos casos es muy abundante). En general, como consejo práctico, el experto del MD Anderson destacó que en su práctica habitual suele humedecer ligeramente esta esponja con una jeringuilla de suero fisiológico, para facilitar su manejo y adhesión a la superficie quirúrgica, utilizando una compresa para presionar durante unos minutos sobre TachoSil® y asegurar su fijación.

Figura 6. Aplicación de TachoSil® en cirugía de cáncer de ovario avanzado



En un tumor de ovario borderline recurrente también se empleó con éxito TachoSil®. Se trataba de una mujer joven que presentaba un tumor mucinoso de ovario del lado izquierdo, que manifestó su deseo de conservar la fertilidad. Se procedió a extirpar el tumor. Se le realizó seguimiento y 2 años después de esta primera intervención se le practicó laparoscopia con cirugía conservadora (quistectomía). Se aplicó la esponja de colágeno en la zona sangrante del ovario, favoreciendo una rápida y excelente hemostasia. Más grave fue el caso de una mujer con cáncer de ovario recurrente, a la que se le practicó una exenteración paliativa por presentar una fístula entero-vesico-vaginal. La intervención provocó un abundante sangrado, optándose por aplicar TachoSil® para controlar la hemorragia en la zona presacra. Una vez extraídas con sumo cuidado las compresas utilizadas para hacer presión sobre el medicamento se observó, después de tan sólo un par de minutos, que había dejado de sangrar en esa zona, mientras que en áreas aledañas en las que no se había empleado este recurso se mantenía el flujo de sangrado; una vez localizadas las nuevas vías de escape de sangre en la pelvis, se aplicaron nuevos recortes de la esponja, cortándose definitivamente la hemorragia. Finalmente, se consiguió atajar el sangrado por completo y no se documentaron complicaciones intra y posoperatorias asociadas a este procedimiento, a pesar de que las intervenciones quirúrgicas en este tipo de pacientes se saldan habitualmente con una tasa de mortalidad próxima al 50%.

En la cirugía de cáncer de ovario nos da mucha tranquilidad reforzar la sutura de esta herida quirúrgica con un sellante y hemostático como TachoSil®. También está demostrada su utilidad en el abordaje quirúrgico del cáncer de cérvix o en un tumor de Paget de 10 años de evolución

También se presentó en esta reunión un vídeo sobre la actuación llevada a cabo en una paciente con carcinoma recurrente de ovario mucinoso, intervenida quirúrgicamente y que precisó TachoSil® para favorecer la hemostasia en un punto muy localizado del lecho quirúrgico, facilitando la posterior realización de la anastomosis.

En el carcinoma de ovario persistente con tipo de células claras también se ha utilizado este agente hemostático. Se trataba de una paciente operada recientemente por presentar una masa pélvica, en la que se había realizado histerectomía más doble anexectomía, con resultado final de adenocarcinoma de células claras. En este caso, TachoSil® sirvió como hemostático, como sellante y para proteger las zonas de riesgo, pudiendo aplicar posteriormente sin complicaciones quimioterapia segmentaria intraperitoneal. Esta misma paciente fue sometida a una linfadenectomía radical, detectándose mucha linforrea

en la zona infrarrenal izquierda, decidiéndose el uso de TachoSil® en el territorio paraórtico izquierdo para controlar la excesiva presencia de linfa gelatinosa.

Una especial complejidad presentaba el caso de una mujer con cáncer de cérvix recurrente fistulizado (Figura 7). En el año 2006 se efectuó un hallazgo casual de cáncer epidermoide de cérvix infiltrante G3 durante una histerectomía simple por metrorragia. En el año 2009 se inició clínica recurrente de infección urinaria, tratada en varias ocasiones con antibioterapia sin obtenerse buena respuesta; finalmente, se diagnosticó la existencia de una fístula entero-vaginal, iniciándose tratamiento conservador. La vida de la mujer, como destacó el Dr. Chiva, era un calvario: refería un dolor insoportable, tenía dos nefrostomías, presentaba una fístula vesico-vaginal y una fístula recto-vaginal. Tras cirugía programada, se le pudieron retirar las dos nefrostomías y las fístulas referidas, optándose por el uso de TachoSil® para resolver la aparición de sangrados abundantes en la zona presacra durante la intervención; incluso, también se utilizó una pequeña parte de la esponja para cubrir la fuga de sangre por un pequeño orificio de la vena cava, después de la sutura en la que se emplearon pinzas hemostáticas.

Figura 7. Cirugía de cáncer de cérvix fistulizado



Los resultados satisfactorios se reprodujeron en una paciente quimiotratada con cáncer de ovario papilar seroso recurrente, en la que se pudo comprobar como la aplicación de una pequeña bandeleta de TachoSil® rodeando una anastomosis colorrectal y de otra pequeña porción de la esponja en la pelvis (en la zona de las cistostomías) eran capaces de evitar complicaciones hemorrágicas.

Finalmente, el Dr. Luis M. Chiva mostró la utilidad de este recurso hemostático en el abordaje quirúrgico de un tumor de Paget de 10 años de evolución. La paciente, que tenía una pésima calidad de vida y que llevaba varios meses encamada, fue finalmente sometida a una vulvectomía radical (incluyendo una exenteración total anterior). Para controlar el sangrado en la cara inferior de la sínfisis del pubis, se optó por utilizar TachoSil®, obteniéndose muy buenos resultados, según aseguró el conferenciante.

Uso en Cirugía Laparoscópica

Dr. Tirso Pérez Medina

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid



El manejo de la hemorragia en la cirugía laparoscópica presenta algunas dificultades añadidas, en comparación con las intervenciones de cirugía abierta. Sin embargo, TachoSil® también ha mostrado en este tipo de operaciones quirúrgicas que es un recurso relativamente fácil de utilizar y que se asocia con unos excelentes resultados y una alta seguridad.

En cirugía laparoscópica, TachoSil® es un recurso relativamente fácil de utilizar y que se asocia con unos excelentes resultados y una alta seguridad

Actualmente muchos casos de endometriosis y de miomectomías se tratan de resolver por vía laparoscópica, siendo frecuente la aparición de abundantes episodios hemorrágicos que pueden ser subsidiarios del empleo de algún tipo de hemostasia suplementaria y, por tanto, de la aplicación de TachoSil®. Partiendo de esta realidad, el Dr. Tirso Pérez Medina ofreció algunas ideas básicas sobre cómo y cuándo emplear este fármaco, resumiendo también algunos de sus casos clínicos más relevantes. Además, como mensaje inicial señaló que *"ningún hemostático disponible actualmente es capaz de sustituir a una correcta técnica quirúrgica y a la pericia del cirujano"*; sin embargo, apostilló, *"es cierto que un agente de las características de TachoSil® es una ayuda inestimable para nuestro buen hacer"*.

Y es que, tal y como afirmó el experto, *"aunque en cirugía ginecológica disponemos de recursos muy buenos para responder adecuadamente a cualquier urgencia quirúrgica, también es cierto que en ocasiones o bien hay lugares a los que no llegamos con estas armas o no somos capaces de obtener la hemostasia requerida o, incluso, es posible que haya zonas en las que nos dé cierto miedo hacer una hemostasia excesiva (tanto con bipolar como con sutura). En estos casos, la aplicación de TachoSil® nos aporta grandes ventajas, sobre todo porque se trata de un recurso no cruento que nos garantiza el cese del sangrado"*.

Aunque el modo de empleo de TachoSil® en cirugía laparoscópica puede variar ligeramente de un cirujano a otro, básicamente se siguen unos pasos similares. En primer término, se debe proceder al aplastamiento de la esponja con ambas manos, con el objetivo de disminuir su grosor; en este sentido, se recomienda que tanto la lámina como

los guantes que se utilicen se encuentren totalmente secos. En segundo lugar, se recomienda cortar la lámina de TachoSil® hasta alcanzar el tamaño deseado, doblarla cuidadosamente con la cara activa del fármaco hacia fuera (enrollándola como un cigarro o en forma de V) e introducirla en un dedo de guante previamente cortado (que posteriormente servirá como barrera para ejercer la compresión necesaria). Si se opta por introducir el fármaco en el interior de una bolsa de plástico, se debe colocar en la pinza sujetándolo por el lado abierto (no doblado), extraer todo el aire que pueda quedar en la bolsa (realizando, si es necesario, un corte en el extremo opuesto de la misma) e introducir TachoSil® en la bolsa a través del trocar (Figura 8). Finalmente, una vez en el interior, se debe abrir la bolsa o el guante longitudinalmente, colocando una de las partes de la esponja sobre el tejido; seguidamente, se tiene que humedecer el producto y presionar cuidadosamente durante unos 3-5 minutos.

En determinadas cirugías hay lugares de difícil acceso o bien no somos capaces de obtener la hemostasia requerida o, incluso, es posible que haya zonas en las que nos dé cierto miedo hacer una hemostasia excesiva (tanto con bipolar como con sutura). En estos casos, la aplicación de TachoSil® aporta grandes ventajas, sobre todo porque se trata de un recurso no cruento que garantiza el cese del sangrado

Figura 8. Técnica para la introducción de TachoSil® en cirugía laparoscópica



Respecto a las posibles indicaciones de TachoSil® en Ginecología, y en las que la laparoscopia se utiliza con frecuencia, el Dr. Tirso Pérez Medina enumeró tres principales: 1) cuando existe riesgo de sangrado abundante, como sucede en el caso de las endometriosis y de las miomectomías; 2) para el sellado tisular, especialmente en la linfadenectomía (ya sea axilar, paraaórtica o pelviana), y 3) como antiadherente, tanto en cirugía anexial como en histerectomía. Sobre esta última indicación, aún no aprobada por las autoridades sanitarias, el ponente se mostró totalmente convencido de las propiedades antiadherentes del fármaco.

Las principales indicaciones de TachoSil® en laparoscopia ginecológica son:

- 1) cuando existe riesgo de sangrado abundante, como sucede en el caso de las endometriosis y de las miomectomías;
- 2) para el sellado tisular, especialmente en la linfadenectomía (ya sea axilar, paraaórtica o pelviana), y
- 3) como antiadherente, tanto en cirugía anexial como en histerectomía

En el caso de las endometriosis, el Dr. Pérez Medina resaltó los beneficios que aporta TachoSil®, tanto como agente hemostático como por sus propiedades antiadherentes, que resultan de extraordinaria relevancia en esta situación. Y es que estudios clásicos (como el de Canis, *et al.*) muestran la existencia de reformación de adherencias en el 82% de los pacientes operados por vía laparoscópica por endometriosis, documentándose también en otros trabajos la existencia de sangrado en sábana de tipo residual en el 87% de las ocasiones, así como la dificultad para conseguirse la coagulación por la proximidad al uréter.

Figura 9. Utilización de TachoSil® en una miomectomía



La miomectomía (Figura 9) es la cirugía ginecológica que produce más adherencias; de hecho, se forman adherencias anexiales (trompas y ovarios) en el 94% de las pacientes que han sufrido extirpación total de un mioma con incisión uterina posterior (si la incisión fue anterior, la tasa cae hasta el 38%). Además, se generan adherencias en el 36-67% de las pacientes sometidas a miomectomía laparoscópica. Como otros datos a tener en cuenta, y que sugieren el importante papel que puede tener en estos casos un agente hemostático eficaz, el ponente apuntó que se practican un 5% de histerectomías posmiomectomía y que hasta un 16% de pacientes sometidas a una miomectomía requieren transfusiones de sangre.

La histerectomía es otra posible indicación más para TachoSil®, atendiendo a la experiencia presentada por el Dr. Pérez Medina, siendo ésta una cirugía en la que existe un alto riesgo de aparición de adherencias médicas. Según Al Took, *et al.*, hasta un 38% de mujeres con obstrucción intestinal relacionada con adherencias habían sido intervenidas de histerectomía con anterioridad; por su parte, un trabajo clásico de Monk, *et al.* pone de manifiesto que en un 2-3% de las pacientes con histerectomía y en un 5% de las pacientes con histerectomía radical aparece una obstrucción intestinal causada por adherencias.

De la misma manera, la cirugía anexial también se podría beneficiar del uso de esta esponja de colágeno, siendo ésta otra intervención que se asocia con un alto riesgo de desarrollo de adherencias. Así, Lower *et al.* han publicado que entre un 4-7% de todas las laparotomías de trompas y ovarios dan lugar a adherencias y que entre un 50-62% son reingresadas por problemas relacionados con esas adherencias; en la misma línea, Cox *et al.* indican que un 12% de las obstrucciones intestinales relacionadas con las adherencias van precedidas de una laparotomía ginecológica llevada a cabo una media de 14 años antes.

En el caso de las endometriosis, miectomía, histerectomía y cirugía anexial, son reseñables los beneficios que aporta TachoSil® tanto como agente hemostático como por sus propiedades antiadherentes, que resultan de extraordinaria relevancia en estas situaciones

Aunque son muchos los factores desencadenantes de adherencias, entre los que se pueden encontrar el trauma quirúrgico, la desecación de los tejidos, la inflamación o la isquemia, el sangrado residual pasa por ser uno de los más frecuentes e importantes. De ahí las potencialidades que se conceden a TachoSil® en este ámbito; en esta línea, el grupo de trabajo del Dr. Tirso Pérez Medina está llevando a cabo un estudio en animales para evaluar el efecto antiadherente de este fármaco.



Experiencia internacional con TachoSil® Cirugía de mama

Dr. Vasilij Russu

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Bayreuth Klinik. Alemania

El control hemorrágico durante la cirugía ginecológica ha sido clásicamente un reto de primer nivel, más aún si se tiene en cuenta que una hemostasia insuficiente puede contribuir a fomentar la morbimortalidad de los pacientes, además de elevar sustancialmente los costes sanitarios. Durante los últimos años se han desarrollado diferentes métodos, aparataje y aplicaciones para situaciones quirúrgicas especiales y para hacer frente a complicaciones en ginecología y en gineco-oncología. También se han comercializado nuevos aparatajes para hacer más eficaces y factibles las técnicas laparoscópicas, así como se han puesto a disposición de los expertos nuevos equipos de cirugía robótica e innovadores instrumentos para favorecer la coagulación tisular y el control de los vasos sanguíneos. Todo ello, como indicó el Dr. Russu en su exposición, *“para tratar de facilitar una cirugía más efectiva y para reducir las complicaciones”*.

En el transcurso de las manipulaciones quirúrgicas ginecológicas especiales o durante los episodios hemorrágicos en las intervenciones gineco-oncológicas, la pérdida de una gran cantidad de linfa, la generación de cicatrices o la aparición de adherencias pueden ser efectos adversos graves de un tipo de abordaje quirúrgico radical. Para tratar de prevenir o contrarrestar estos problemas, se han empleado en los últimos años distintos recursos. Los tratamientos de soporte utilizados para resolver estos episodios tenían grandes limitaciones, muchas de las cuales han sido superadas con TachoSil®, un medicamento que aporta una eficaz y conveniente hemostasia local, que podría reducir las adherencias posoperatorias y que también actúa como sellante tisular. A juicio del Dr. Russu, *“ha sido con la comercialización de TachoSil® cuando se ha dado un paso definitivo en el sellado tisular”*.

Con la comercialización de TachoSil® se ha dado un paso definitivo en el sellado tisular

Esta esponja de fibrinógeno y trombina humanos presenta unas ventajas añadidas respecto a otros productos previamente comercializados. Entre ellos, el experto alemán resaltó que *“su efecto es independiente del estado de coagulabilidad del paciente, la matriz de colágeno favorece el efecto de sellado y su flexibilidad permite un movimiento natural de los tejidos y órganos en los que se colocó”*; además, resaltó los consistentes datos clínicos que avalan la protección y el refuerzo de suturas que se logra con este producto.

En un estudio posautorización (n=403), firmado por Sylvia Haas y llevado a cabo entre cirujanos alemanes, se evidencia la excelente aceptación del medicamento y las elevadas expectativas despertadas entre este colectivo. La valoración subjetiva de los principales beneficios obtenidos con TachoSil® fue: reducción del tiempo intraoperatorio 83%, reducción de complicaciones posoperatorias 81%, menor daño tisular: 69%, drenajes más cortos: 30%, reducción de utilización de transfusiones sanguíneas: 29%, reducción de la estancia hospitalaria: 28%, etc. (Tabla 3).

Tabla 3. Valoración subjetiva del beneficio de emplear TachoSil®

Beneficio	n = 403
Reducción del tiempo intraoperatorio	83%
Reducción de complicaciones posoperatorias	81%
Menor daño tisular	69%
Drenajes de menor duración	30%
Reducción de transfusiones sanguíneas	29%
Reducción de la estancia hospitalaria	28%
Preservación de órganos	17%
Reducción de transfusiones de plasma fresco-congelado	14%
Reducción de la estancia en Cuidados Intensivos	14%
Reducción de transfusiones de concentrados de plaquetas	6%

Haas S. The use of a surgical patch coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance. Clin Appl Thromb Hemost. 2006 Oct;12(4):445-50

El tratamiento de tumores malignos oncológicos avanzados es una parte fundamental de la práctica diaria del gineco-oncólogo. Dentro de este amplio abanico de patologías, el abordaje del cáncer de ovario es especialmente frecuente y complejo. Este es el segundo tumor ginecológico más frecuente en Estados Unidos y en Europa, así como el más letal. Gracias a los avances en la cirugía y la quimioterapia, en las últimas tres décadas se ha multiplicado la supervivencia media de los pacientes que sufren esta enfermedad (de un año en 1975 a 5 años en el 2005).

El tumor residual es el mejor factor pronóstico en estos casos. En un amplio metanálisis (n=6.885), de Bristow et al efectuado en pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino, se determina que cada 10% que se eleva la tasa de cirugía óptima se correlaciona con un incremento del 5,5% en la media de supervivencia de los pacientes. También en la experiencia publicada de la Clínica Mayo (Podratz K et al, 2007) se pone de relieve que a mayor tasa de tumor residual, menor es la media de supervivencia a 5 años (sin tumor residual la

supervivencia es del 76%, mientras que sólo alcanza el 5 si existe un tumor residual de más de 2 cm).

Chi et al han comparado las tasas de citorreducción óptima registrada en dos grupos de pacientes de características similares (n= 70 en cada grupo), dependiendo de si habían sido intervenidos antes de mayo del 2000 o después de enero del 2001. Mientras que la tasa de citorreducción óptima es del 50% en el primer grupo, asciende hasta el 76% en los pacientes operados después de enero del 2001. Sin embargo, el tiempo quirúrgico y la pérdida de sangre estimada se elevó significativamente en el grupo de pacientes tratadas más tarde, mientras que las tasas de complicaciones menores y mayores y la duración de la estancia hospitalaria no fue significativamente distinta entre ambos grupos.

Sobre la experiencia acumulada con los métodos de sellado tisular, el Dr. Russu citó los primeros resultados obtenidos con el predecesor de TachoSil® (TachoComb®) en situaciones de miomectomía múltiple con preservación del útero y en cirugía de endometriosis. Autores como Osada et al publicaron a finales de la década de los 90 estudios con TachoComb® en los que se mostraba su capacidad de sellante y para prevenir las adherencias.

Un problema especialmente grave y relativamente frecuente en la cirugía radical gineco-oncológica es la presencia de una lesión de vasos o la aparición de hemorragia tisular difusa (Figura 10). En esta situación, y aludiendo a su experiencia personal, el ponente mostró los excelentes resultados de sellado tisular que se consiguen con TachoSil® en una lesión de la vena cava, *"que por las dificultades que presenta para poder acceder a ella puede beneficiarse mucho de este tipo de recurso"*, indicó.

En cirugía radical gineco-oncológica se presenta con relativa frecuencia una lesión de vasos o la aparición de hemorragia tisular difusa. En esta grave situación, y aludiendo a su experiencia personal, el ponente mostró los excelentes resultados de sellado tisular que se consiguen con TachoSil® en una lesión de la vena cava

Figura 10. Utilización de TachoSil® en una lesión de la vena cava en cirugía radical gineco-oncológica



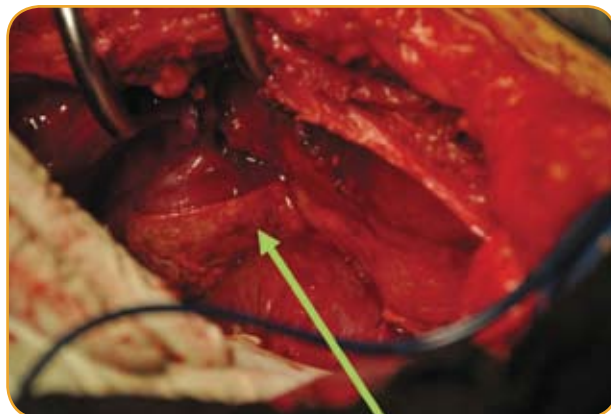
También las disecciones de metástasis hepáticas suelen asociarse con importantes sangrados y, por lo tanto, pueden ser una indicación quirúrgica para el empleo de este producto. Hildebrand et al mostró ya en un estudio del año 2007 que estos episodios pueden ser eficazmente tratados utilizando métodos de sellado tisular.

Las metástasis diafragmáticas suelen tener un pronóstico nefasto. Una adecuada incisión, una fuerte elevación del margen costal y la movilización del lóbulo derecho del hígado son maniobras esenciales para asegurar el éxito en el abordaje quirúrgico de este problema. Trabajos llevados cabo en la Clínica Mayo (Giovanni D et al, 2005) determinan que los pacientes sometidos con éxito a una cirugía citorreductora (extirpando la mayor cantidad posible de masa tumoral) tienen una supervivencia significativamente mayor que aquellos que no acceden a este recurso.

Tanto en las disecciones de las metástasis hepáticas como en las diafragmáticas, la utilización de TachoSil® puede reducir significativamente tanto el tiempo como la cantidad de drenaje

La disección de las metástasis diafragmáticas es otra indicación posible para TachoSil®, puesto que frecuentemente esta intervención se sigue de abundantes derrames pleurales (Figura 11). Se estima que la cirugía del diafragma produce un significativo incremento de la incidencia de derrames pleurales posoperatorios (en el 58% de los casos con *stripping* peritoneal del diafragma y en el 100% con la resección del diafragma). En estos casos, afirmó el Dr. Vasilij Russu, *"la utilización de este medicamento puede reducir significativamente tanto el tiempo como la cantidad de drenaje"*.

Figura 11. Aplicación de TachoSil® tras la disección de metástasis diafragmáticas



En las metástasis esplénicas y también en la zona periesplénica, el sellado tisular del bazo durante la cirugía *debulking* de estas metástasis se acompaña, a juicio del ponente, *"de importantes ventajas; incluso, en nuestra experiencia particular, hemos podido salvar algún bazo gracias a la utilización de este fármaco"*. En un estudio de Hildebrand et al se comprueba que tan sólo con mantener funcional 1/3 del bazo puede ser suficiente para evitar la esplenectomía.

La aplicación del producto en un área reseca, como las disecciones de los nódulos linfáticos inguinales, puede reducir la linforragia y favorecer la curación de la herida. Este beneficio puede resultar de especial trascendencia en los casos de cáncer de vulva, sobre todo en pacientes ancianos y multimórbidos. Un estudio monocéntrico de *Langwieler et al*, en el que 50 pacientes con melanoma candidatos a linfodisección inguinal fueron asignados a dos grupos diferentes (control y TachoComb®), ha permitido demostrar como el empleo del sellante tisular produce una rápida reducción de la linforragia tras cubrir la región inguinal con este método de sellado; especialmente destaca la disminución del tiempo de hospitalización que se logra con la esponja de TachoComb® en comparación con el control (8 vs 12 días).

En el sellado de derrames axilares posoperatorios después de una linfadenectomía axilar también se ha podido comprobar la utilidad de las tiras de TachoComb® y de TachoSil® (muy baja morbilidad en la linfadenectomía centinela de la axila).

Igualmente, se ha recogido una amplia y satisfactoria experiencia con TachoSil® en el manejo de complicaciones derivadas de defectos en la serosa intestinal o de anastomosis en la región recto-anal o del recto profundo, así como en las anastomosis uretrales o en reimplantes.

De la misma forma, se están publicando constantemente nuevas y positivas experiencias con TachoSil® en cirugía obstétrica, como sucede en el sellado tisular tras una fuerte hemorragia después de tratar de retirar una placenta increta (adherida al útero) o tras ruptura uterina. En este sentido, el ponente presentó un caso propio de una mujer embarazada de 21 años que presentaba dolor intraabdominal y shock hemorrágico; tras una laparotomía, no se halló el foco del sangrado. La inspección de la pared posterior del útero permitió observar el escape hemorrágico procedente de venas superficiales. La aplicación de TachoSil® consiguió prolongar el embarazo durante 13 semanas más, al poder controlar satisfactoriamente la fuga hemorrágica.

Se están publicando constantemente nuevas y positivas experiencias con TachoSil® en cirugía obstétrica, como sucede en el sellado tisular tras una fuerte hemorragia después de tratar de retirar una placenta increta (adherida al útero) o tras ruptura uterina

Respecto a la reducción de las adherencias posoperatorias con este fármaco, el Dr. Russu citó varios casos clínicos en los que se pone de manifiesto esta propiedad, *"siendo especialmente importante en cirugía reproductiva lograr la disminución de las adherencias posquirúrgicas"*, afirmó. El estudio de Osada H. et al (1999), en el que se evaluaron a 16 pacientes (entre 1993 y 1994), permitió intuir la capacidad de TachoComb® para prevenir las adherencias y reducir los sangrados. La evaluación posquirúrgica de la adhesión por medio de una laparoscopia se llevó a cabo a los 3 y 7 meses de la intervención; la observación vía laparotomía durante la sección cesárea se llevó a cabo a los 13 meses, a los 3 años y a los 4 años. En ningún paciente, salvo en uno, se encontraron evidencias macroscópicas de la persistencia de la esponja de TachoComb® a los 3 meses de la cirugía y tampoco se detectaron adherencias de novo en el lugar de aplicación del fármaco. Los autores del trabajo concluyen que este medicamento es eficaz para controlar la hemorragia en las zonas quirúrgicas y puede prevenir la formación de adherencias en el lugar de aplicación.

En un estudio con conejos, Dickneite et al ha comprobado como la cobertura de suturas en el útero lesionado con TachoComb® se correlaciona con una menor presencia de adherencias (0,7 vs 2,2).

A tenor de los datos y evidencias disponibles, sentenció el Dr. Russu, *"no cabe duda que este hemostático y sellante tisular puede ser utilizado de forma eficaz para hacer frente a situaciones especialmente complicadas en las que haya una hemorragia severa, así como para prevenir las adherencias y facilitar el sellado linfático"*.

No cabe duda que TachoSil® puede ser utilizado de forma eficaz para hacer frente a situaciones especialmente complicadas en las que haya una hemorragia severa, así como para prevenir las adherencias y facilitar el sellado linfático



TachoSil® en Cirugía Laparoscópica: efectividad en la prevención de adherencias posoperatorias

Dr. Erdogan Nohuz

Departamento de Obstetricia y Ginecología. General Hospital of Thiers and International Center of Endoscopic Surgery. Clermont-Ferrand. Francia

“Las adherencias posquirúrgicas suponen un gran problema de salud pública”, según manifestó al inicio de su conferencia el Dr. Erdogan Nohuz, uno de los expertos internacionales de referencia en cirugía ginecológica. Actualmente se calcula que entre un 60-90% de las pacientes sometidas a cirugía ginecológica desarrollan adherencias, lo que supone no sólo un problema clínico y sociosanitario, sino también económico.

Actualmente se calcula que entre un 60-90% de las pacientes sometidas a cirugía ginecológica desarrollan adherencias, lo que supone no sólo un problema clínico y sociosanitario, sino también económico.

Y es que las adherencias posoperatorias influyen negativamente en distintos ámbitos de la salud de la mujer sometida a una cirugía ginecológica. Este trastorno es la primera causa de infertilidad secundaria en la mujer. Por otro lado, recientes estudios indican que hasta un 74% de las obstrucciones del intestino delgado se correlacionan con la presencia de adherencias, lo que implica un gran riesgo vital para las pacientes. Además, estas adherencias posquirúrgicas son una fuente principal de dolor crónico (un 40% de los casos de dolor pueden deberse a este problema). Igualmente, es un factor determinante en el aumento del riesgo de reintervenciones (riesgo de enterotomía del 20% en la laparotomía), y supone un sustancial aumento del tiempo quirúrgico. Sin embargo, a pesar de su trascendencia, aún se desconocen muchos aspectos clave de las adherencias, como su etiopatogénesis, aunque se ha sugerido el papel esencial que podría jugar en este caso el sistema fibrinolítico.

También subsisten importantes limitaciones en la prevención y manejo de las adherencias quirúrgicas. Como denunció el experto francés, *“aunque se han utilizado en los últimos años distintos agentes para tratar de evitar su aparición, su eficacia es inconsistente y habitualmente precisan de la existencia de un campo quirúrgico limpio de sangre”*. Recientemente, en el año 2007, la European Society of Gynaecological Endoscopy afirmó que es necesaria una buena práctica quirúrgica para evitar la aparición de adherencias, pero que incluso esto es insuficiente para

evitar en algunos casos su presencia. Además, se recomienda a todos los pacientes susceptibles de sufrir este problema que sean adecuadamente informados sobre sus riesgos y posibles consecuencias.

Con la comercialización de la esponja hemostática y sellante TachoSil® se ha dado un paso adelante en la consecución de este reto que plantean las adherencias posquirúrgicas. La combinación de dos productos activos (el fibrinógeno y la trombina de origen humano), facilita una eficaz hemostasia, habiendo demostrado sus beneficios en distintos tipos de cirugías (cirugía hepática y abdominal, neurocirugía, urología, etc.), así como también para prevenir las adherencias pleurales en modelos experimentales.

Complicaciones de las adherencias quirúrgicas

1. Primera causa de infertilidad secundaria en la mujer.
2. Un 74% de las obstrucciones del intestino delgado se correlacionan con la presencia de adherencias, lo que implica un riesgo vital para los pacientes.
3. Fuente principal de dolor crónico.
4. Factor determinante en el aumento del riesgo de reintervenciones.
5. Suponen un sustancial aumento del tiempo quirúrgico.

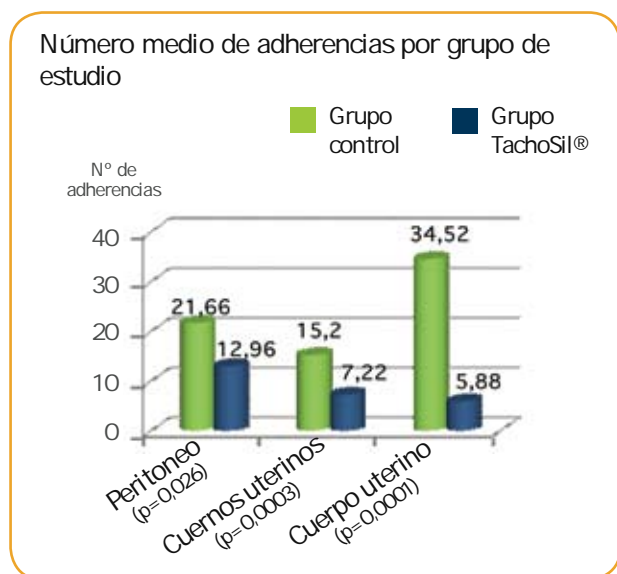
En este contexto, el equipo de trabajo del Dr. Nohuz, en el International Center of Endoscopic Surgery de Clermont-Ferrand, diseñó un estudio preclínico en el que se empleó cirugía laparoscópica y que ha permitido demostrar la eficacia y seguridad de TachoSil® en la prevención de adherencias posoperatorias (abdominales y pélvicas) y lesiones termo-inducidas en ratas. Además, ha servido para evaluar los efectos histológicos sobre el parénquima uterino y peritoneal.

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y ciego en el que finalmente se incluyeron 100 ratas Sprague-Dawley adultas y sexualmente maduras con un peso de 250-300 g. Se indujo lesión laparoscópica en el cuerno uterino, el corpus y el peritoneo de todas las ratas (por medio de unas tijeras y coagulación bipolar 40-W); después del trauma, a la mitad de ellas se les aplicó una esponja de TachoSil® en la zona lesionada mientras que en las otras no se empleó este recurso.

Doce semanas después del procedimiento, se repitió la laparoscopia y se evaluó la extensión y gravedad de las adherencias. En 98 ratas (49 en cada grupo) se efectuó una histerectomía y una biopsia peritoneal en el área lesionada por medio de laparotomía, con el objetivo de investigar un posible efecto precoz de TachoSil® en el parénquima peritoneal y uterino.

El índice de adherencias registrado en el grupo de ratas que utilizaron TachoSil® fue significativamente inferior en las tres áreas lesionadas al obtenido en el grupo control. La medida de adherencias en el peritoneo fue de 12,96 en el grupo de TachoSil®, mientras que se elevó hasta 21,66 en el control ($p=0,026$); en el cuerno uterino las diferencias también fueron estadísticamente significativas (7,22 vs 15,20; $p=0,0003$), así como en el cuerpo uterino (5,88 vs 34,52; $p=0,0001$). Los análisis histológicos revelan, además, que las ratas tratadas con TachoSil® presentan una menor fibrosis ($p=0,0004$) e inflamación uterina ($p=0,0001$) en comparación con las ratas control, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de la medida de las adherencias posoperatorias abdominales y pélvicas



TachoSil® es un fármaco que puede reducir las adherencias posoperatorias y prevenir las lesiones termo-inducidas en el parénquima uterino, reduciendo los episodios de fibrosis y de inflamación

Para el Dr. Nohuz, “este estudio demuestra claramente que TachoSil® es un fármaco que puede reducir las adherencias posoperatorias después de cirugía laparoscópica en un modelo experimental de ratas, siendo capaz también de prevenir las lesiones termo-inducidas en el parénquima uterino (reduce los episodios de fibrosis y de inflamación)”.

En sus conclusiones, el ponente recordó que “en estos momentos es fundamental desarrollar y aplicar agentes anti-biofilm eficaces en las zonas de sangrado quirúrgico, una necesidad que puede quedar satisfecha con el empleo de TachoSil®, una esponja de colágeno con fibrinógeno y trombina humana como principios activos que combina un efecto hemostático con un potencial efecto antiadherente en modelos animales; además, previene las lesiones térmicas inducidas por electrocoagulación bipolar”.

Como potenciales aplicaciones clínicas del fármaco, el Dr. Nohuz adelantó que “podría sustituir a la electrocoagulación bipolar para tratar de reducir las lesiones termo-inducidas, podría ser útil (especialmente en la miomectomía) para salvaguardar el útero (garantizando la estabilidad del parénquima y de la cicatriz de la histerotomía) y podría tener un efecto acumulativo en la prevención de adherencias en la miomectomía”.

TachoSil® podría sustituir a la electrocoagulación bipolar para tratar de reducir las lesiones termo-inducidas, podría ser útil (especialmente en la miomectomía) para salvaguardar el útero (garantizando la estabilidad del parénquima y de la cicatriz de la histerotomía) y podría tener un efecto acumulativo en la prevención de adherencias en la miomectomía

Actualmente, este grupo de trabajo tiene proyectado un estudio más prolongado en un modelo animal para analizar el impacto de TachoSil® en el parénquima ovárico (efecto sobre la foliculogénesis), con el objetivo de determinar si puede ser una alternativa a la electrocauterización durante la cistectomía ovárica y un recurso para conservar la fertilidad.



Dr. Evaristo Varo

Unidad de Trasplantes Abdominales.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

En cirugía de trasplantes y hepatobiliopancreática hay un antes y un después de la comercialización de TachoSil®

Dada su dilatada experiencia con TachoSil® en diferentes indicaciones de cirugía general, ¿qué valoración hace respecto a sus aportaciones clínicas?

La valoración es muy positiva, ya que se trata de un medicamento de fácil almacenamiento y uso, muy eficaz y seguro. Para nosotros, en cirugía oncológica, de trasplantes y hepatobiliopancreática, hay un antes y un después de la comercialización de TachoSil®.

“ Desde que utilizamos TachoSil® en ciertas cirugías complejas, se han reducido las reintervenciones por sangrado y las complicaciones posoperatorias, aumentando también el número de casos que pueden ser abordados con una técnica quirúrgica más conservadora ”

¿Se han podido objetivar estos beneficios en términos de reintervenciones, complicaciones, etc.?

No siempre es fácil disponer de datos objetivos sobre estos beneficios directos o indirectos, pero en nuestra práctica clínica es un hecho asumido y contrastado que desde que utilizamos TachoSil® en ciertas cirugías complejas, se han reducido las reintervenciones por sangrado y las complicaciones posoperatorias, aumentando también el número de casos que pueden ser abordados con una técnica quirúrgica más conservadora.

¿Lo utiliza más como sellante, como hemostático o para reforzar ciertas suturas?

En todos los casos, ya que disponemos de evidencias claras sobre sus beneficios como agente hemostático, como sellante tisular y también para asegurar algunas suturas vasculares comprometidas. En nuestro caso, fundamentalmente empleamos TachoSil® en cirugía hepatobiliopancreática, en el trasplante de órganos (renal, hepático, etc.) y en cirugía oncológica de rescate.

¿Lo ha utilizado también como sellante en linfoadenectomías para evitar las complicaciones de las fugas linfáticas?

Sí, y los resultados han sido generalmente muy satisfactorios.

¿Considera que puede suponer un ahorro sanitario, por su capacidad para reducir complicaciones?

Hace años colaboré en un estudio de farmacoeconomía, realizado con este producto, en el que se recogía la experiencia de distintos cirujanos torácicos; la conclusión era que reducía significativamente los costes. Sin embargo, más que hablar de costes, en mi caso particular, al enfrentarme a pacientes que se encuentran en unas condiciones de base tan pésimas, el impacto del fármaco se debe medir más en términos de morbimortalidad y, en este sentido, creo que también salimos claramente beneficiados.



Dr. José M. Cózar

Servicio de Urología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

TachoSil® ha venido a cubrir una laguna en el arsenal terapéutico del cirujano

¿Cuáles son las cirugías urológicas en las que emplea más frecuentemente TachoSil®?

Lo utilizamos de forma habitual en las nefrectomías parciales, en las tumorectomías de tumores renales pequeños, en la preservación de los nervios erectores en el cáncer de próstata (para no coagular las bandeletas, evitando la impotencia), en las cistectomías radicales, en determinadas complicaciones del trasplante renal y como sellante para prevenir la aparición de fístulas urinarias.

¿Considera que TachoSil® debe ser un recurso de elección en algunas cirugías urológicas especialmente complicadas?

Este fármaco ha venido a cubrir una laguna en el arsenal terapéutico del cirujano, cuando no se quedaba satisfecho con la hemostasia o cuando precisaba una sutura adicional para tratar de frenar la pérdida de sangre. Hasta la aparición de TachoSil® no disponíamos de ningún agente hemostático realmente eficaz y que cubriese esas necesidades perentorias del cirujano.

Por tanto, ¿considera prioritario su uso en las indicaciones aprobadas?

Sí. No cabe más que acordarnos de las otras posibles alternativas que, en el mejor de los casos, sólo nos ofrecen un efecto psicológico.

¿A qué se refiere exactamente?

A que en la mayor parte de los casos los otros agentes hemostáticos sólo ejercen un efecto psicológico sobre el cirujano; nos deja más tranquilos poner algún producto que aparentemente nos

ayuda en la hemostasia, pero en muchas ocasiones la eficacia de estos agentes no está científicamente contrastada. En cambio, TachoSil® cuenta con el aval de decenas de estudios clínicos y con la positiva experiencia recopilada en estos últimos años. Sin duda, se trata de un medicamento eficiente, eficaz, seguro y rentable.

“

Es lógico pensar que nos va a ahorrar mucho dinero un recurso de estas características que actúa como un eficaz hemostático y sellante tisular, reduciendo complicaciones intra y posoperatorias y acortando tiempo quirúrgico y de estancia hospitalaria

”

¿Cree que es un fármaco coste-efectivo?

No disponemos aún de estudios amplios que hayan efectuado una evaluación farmacoeconómica de TachoSil®, pero es lógico pensar que nos va a ahorrar mucho dinero un recurso de estas características que actúa como un eficaz hemostático y sellante tisular, reduciendo complicaciones intra y posoperatorias y acortando tiempo quirúrgico y de estancia hospitalaria. En nuestro caso, estamos comprobando que en los pacientes en los que se ha colocado una de estas esponjas durante la cirugía hay una menor tasa de reintervenciones y de hematomas, y los drenajes se retiran antes.



Dr. Javier Marina

Unidad de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

TachoSil® se acerca al perfil de hemostático y sellante tisular ideal

¿Qué función principal ejercen los agentes hemostáticos en la cirugía ginecológica?

La aplicación de un procoagulante en condiciones de sangrado no fácilmente controlables favorece la resolución de cuadros potencialmente peligrosos, por lo que es un recurso esencial en nuestra práctica quirúrgica.

“ TachoSil® es un recurso esencial en nuestra práctica quirúrgica ”

Usted es uno de los expertos españoles que más años lleva experimentando y empleando TachoSil® en su práctica clínica, ¿por qué?

Desde el primer momento me llamaron la atención las características de este producto y sus potencialidades.

En cirugía de mama, ¿qué aporta?

En esta reunión he expuesto una serie de casos que nos ha permitido confirmar los beneficios de

TachoSil® como hemostático y sellante en cirugía de la mama.

“ TachoSil® tiene un manejo sencillo y rápido, se amolda a la mayoría de los campos quirúrgicos, disminuye de forma medible tanto el sangrado como el drenaje linfático, proporciona un sellado eficaz en heridas quirúrgicas, acorta la estancia hospitalaria y la morbilidad asociada a su uso es escasa ”

¿Qué propiedades destacarías de este fármaco?

Tiene un manejo sencillo y rápido, se amolda a la mayoría de los campos quirúrgicos, disminuye de forma medible tanto el sangrado como el drenaje linfático, proporciona un sellado eficaz en heridas operatorias, se acorta la estancia hospitalaria y su morbilidad es escasa. TachoSil® se acerca al perfil de hemostático y sellante tisular ideal.



Dr. Luis M. Chiva

Departamento de Oncología Quirúrgica y Ginecología Oncológica. MD Anderson International España. Madrid

Utilizamos TachoSil® sobre todo por su rapidez de acción, comodidad de uso, eficacia y porque nos da mucha confianza

¿Con que frecuencia utiliza hemostáticos en su práctica habitual?

Es un recurso habitual, que hemos aprendido a utilizar, que nos evita muchos problemas, que aporta calidad de vida al paciente y que al cirujano le da mucha tranquilidad.

¿Cuáles son las razones por las que elige TachoSil®?

Son muchas, pero sobre todo por su rapidez de acción, comodidad de uso, por su eficacia y porque nos da mucha confianza. Realmente, nosotros estamos convencidos que este fármaco ha venido a llenar un vacío, una laguna terapéutica, como ya asumió hace años el Ministerio de Sanidad.

“ TachoSil® tiene aplicación en prácticamente todos los campos de la cirugía. No sólo es útil para la hemostasia sino también para el sellado tisular ”

¿Lo usa más frecuentemente en patologías benignas o malignas?

De forma indiferente. De hecho, creo que tiene aplicación en prácticamente todos los campos de la cirugía. No sólo es útil para la hemostasia,

sino también para el sellado tisular. Le auguro un presente y un futuro muy prometedor.

Particularmente, ¿usted en qué indicaciones principales emplea TachoSil®?

Cuando hay sangrado en sábana, para la protección de suturas de riesgo y para la prevención de la linforrea en linfadenectomías radicales.

“ Las indicaciones principales en las que utilizo TachoSil® son: cuando hay sangrado en sábana, para la protección de suturas de riesgo y para la prevención de la linforrea en linfadenectomías radicales ”

¿Ha comprobado en su práctica clínica su posible efecto antiadherente?

Esta es una propiedad difícil de contrastar en la práctica clínica habitual; sin embargo, mi impresión y percepción personal es que esta esponja de colágeno sí ayuda a prevenir las adherencias.



Dr. Tirso Pérez Medina

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

El empleo de TachoSil® por vía laparoscópica no presenta importantes dificultades añadidas, y sí muchos beneficios

¿Qué utilidad tienen los agentes hemostáticos en la cirugía ginecológica y, en concreto, cuando la intervención se realiza por vía laparoscópica?

Son esenciales. Existe en Ginecología un grupo de patologías en las que es más frecuente algún tipo de sangrado y, además, en la mayoría de las ocasiones estas intervenciones se llevan a cabo por medio de laparoscopia.

¿Cuáles son las intervenciones quirúrgicas que más se pueden beneficiar del uso de un fármaco como TachoSil®?

Las intervenciones más proclives de necesitar hemostasia secundaria son las endometriosis y las miomectomías, en las que la aplicación de TachoSil® por vía laparoscópica puede resultar útil

“ Las intervenciones más proclives de necesitar hemostasia secundaria son las endometriosis y las miomectomías, en las que la aplicación de TachoSil® por vía laparoscópica puede resultar útil ”

Cuando lo ha empleado por vía laparoscópica, ¿se han presentado algunas dificultades añadidas?

Ninguna especialmente reseñable y, sin embargo, los beneficios sí que son muy destacables. Se

requiere una cierta preparación previa, que se circunscribe al hecho de tener que enrollar la esponja para que pueda pasar fácilmente por el trócar; también es necesaria una cierta pericia quirúrgica. Pero, en general, el empleo de este fármaco por vía laparoscópica es sumamente sencillo.

¿Y en cuanto a los resultados obtenidos?

Han sido más que positivos.

¿Lo utiliza más como sellante o como hemostático?

Según la cirugía, pero es obvio que posee ambas propiedades. Es más, estoy seguro que en un futuro próximo se empleará también, y tendrá una indicación aprobada, como recurso idóneo para prevenir las adherencias posquirúrgicas, aunque sólo sea por la barrera física que supone su colocación en la herida.

“ Estoy seguro que en un futuro próximo TachoSil® se empleará también y tendrá una indicación aprobada, como recurso idóneo para prevenir las adherencias posquirúrgicas ”



Dr. Vasilij Russu

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Bayreuth Klinik. Alemania

En Alemania confiamos plenamente en TachoSil® y es un recurso que está presente en prácticamente todas las Unidades quirúrgicas

¿Cuándo se debe utilizar un hemostático en la cirugía ginecológica?

Esta es una decisión muy personal de cada cirujano. Son múltiples y variadas las ocasiones en las que puede ser necesaria la aplicación de un hemostático.

En su caso, ¿cuándo adopta esta decisión?

Estoy de acuerdo con muchas de las indicaciones que se han apuntado en el transcurso de esta reunión, es decir: cuando no se consigue detener un sangrado agudo, cuando aparecen sangrados en sábana del lecho quirúrgico, cuando se quiere cubrir una zona tras cirugía potencialmente sangrante, etc.

¿Qué le ha parecido la experiencia presentada por expertos españoles con el empleo de TachoSil®?

Muy positiva y reconfortante. Aunque se tienen menos años de experiencia con el uso de este agente en España que en Alemania, creo que aquí se está haciendo un uso muy racional y lógico del producto, ampliándose poco a poco las indicaciones. Me ha sorprendido mucho tanto la calidad de las presentaciones como muchas de las maniobras explicadas por los ponentes. Sin duda, he aprendido mucho.

¿Cómo calificaría la experiencia alemana con este producto?

También ha sido muy buena. Confiamos plenamente en este fármaco y es un recurso que está presente en prácticamente todas las Unidades quirúrgicas, ya que ofrece garantías de eficacia y seguridad.

“

Confiamos plenamente TachoSil® y es un recurso que está presente en prácticamente todas las Unidades quirúrgicas, ya que ofrece garantías de eficacia y seguridad

”

¿TachoSil® resuelve las posibles complicaciones quirúrgicas a las que se enfrenta normalmente?

Sí, con un grado de éxito más que aceptable.

¿Y ha comprobado que puede prevenir adherencias?

No en un estudio clínico, pero sí que disponemos de ejemplos aislados que nos sugieren este posible beneficio del fármaco.



Dr. Erdogan Nohuz

Departamento de Obstetricia y Ginecología. General Hospital of Thiers and International Center of Endoscopic Surgery. Clermont-Ferrand. Francia

TachoSil® no sólo previene las adherencias quirúrgicas, sino que también disminuye la fibrosis y la inflamación

Usted ha presentado en este foro los resultados de un estudio preclínico en el que se evidencian algunas propiedades interesantes de TachoSil®, ¿confía en las propiedades antiadherentes de este fármaco?

Sí. Los resultados de nuestro estudio son muy concluyentes, pero no sólo eso; en los últimos años se han ido publicando en la literatura médica distintos trabajos que han coincidido a la hora de apuntar esta propiedad de TachoSil®. Las evidencias clínicas en pacientes son aún escasas, pero todo hace indicar que este fármaco no sólo previene las adherencias quirúrgicas, sino que también disminuye la **fibrosis y la inflamación**.

“ **Todo hace indicar que este fármaco no sólo previene las adherencias quirúrgicas, sino que también disminuye la fibrosis y la inflamación** ”

En base a estos hallazgos, ¿qué potencialidades clínicas cree que posee?

TachoSil® podría sustituir a la electrocoagulación bipolar para tratar de reducir las lesiones termoinducidas. En las miomectomías puede ayudar a preservar el útero y a prevenir adherencias.

En su práctica clínica, ¿cuándo suele emplear este recurso?

Son muchas las indicaciones: en las miomectomías, en linfadenectomía, en mastectomía, en tumorectomía, en las fistulas vesico-vejigales, etc.

“ **TachoSil® podría sustituir a la electrocoagulación bipolar para tratar de reducir las lesiones termoinducidas. En las miomectomías puede ayudar a preservar el útero y a prevenir adherencias** ”

¿En qué están trabajando ahora en este ámbito?

Hay muchas líneas de investigación abiertas, pero uno de los proyectos en el que estamos involucrados es en un estudio en un modelo animal para analizar el efecto de TachoSil® sobre la folículoogénesis, con el objetivo de determinar si puede ser una alternativa a la electrocauterización durante la cistectomía ovárica y un recurso para mantener la fertilidad.

¿Qué más podemos esperar de este fármaco?

Creo que nos queda mucho por aprender aún. Sobre todo tenemos un margen muy amplio para extender sus indicaciones en numerosos tipos de cirugía, no sólo en la ginecológica.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: TachoSil esponja medicamentosa. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** TachoSil contiene por cm², Fibrinógeno humano 5,5 mg y Trombina humana 2,0 UI. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Esponja medicamentosa. TachoSil es una esponja de color hueso. La cara activa de la esponja, que está recubierta con fibrinógeno y trombina, es de color amarillo. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** TachoSil está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración:** *Posología:* El uso de TachoSil está limitado a los cirujanos con experiencia. El número de esponjas TachoSil que se utilice debe establecerse siempre en función de las necesidades clínicas del paciente y vendrá determinado por el tamaño de la herida. La aplicación de TachoSil debe adaptarse a cada paciente según el criterio del cirujano responsable. En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 esponjas (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 7 esponjas. En el caso de heridas de menor tamaño, por ejemplo en cirugía mínima invasiva, se recomienda el uso de esponjas de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3 cm x 2,5 cm). *Método y vía de administración:* Este medicamento es únicamente para uso local. No utilizar por vía intravascular. Consulte la sección 6.6 para ver instrucciones más detalladas. *Uso en pediatría:* TachoSil no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento es únicamente para uso local. No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular. No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía ni en anastomosis gastrointestinales. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: picores, urticaria generalizada, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen dichos síntomas, debe interrumpirse la administración inmediatamente. En caso de shock, deben observarse los estándares médicos vigentes para el tratamiento de shocks. Entre las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar un medicamento preparado a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o de reciente aparición y a otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus sin envoltura VHA. Estas medidas pueden tener un efecto limitado para virus sin envoltura como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica). Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre TachoSil a un paciente se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de establecer una relación entre el paciente y el lote. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, la esponja puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Deben eliminarse estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar la esponja. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad de TachoSil para su uso durante el embarazo ni en la lactancia humana. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad en lo que concierne a la reproducción, el desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal. Por consiguiente, TachoSil debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia únicamente cuando sea claramente necesario. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No procede. **4.8 Reacciones adversas:** En raras ocasiones, puede producirse hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, nerviosismo, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) en pacientes tratados con sellantes y/o hemostáticos de fibrina. En casos aislados, estas reacciones alérgicas pueden derivar hacia shocks anafilácticos. Dichas reacciones pueden darse particularmente si el preparado se administra de forma repetida o a pacientes hipersensibles a algún componente del producto. En raras ocasiones, pueden desarrollarse anticuerpos contra los componentes de los sellantes y/o hemostáticos de fibrina. Pueden aparecer complicaciones tromboembólicas si se aplica de forma involuntaria por vía intravascular (ver sección 4.4) Para información sobre la seguridad antiviral, consulte la sección 4.4. *Frecuencia de aparición de reacciones adversas de TachoSil, basándose en los datos de todos los acontecimientos adversos obtenidos en seis ensayos clínicos, dos estudios posautorización de seguridad y en las notificaciones espontáneas. Resumen del perfil de seguridad:* Los datos de seguridad de TachoSil reflejan en general el tipo de complicaciones postoperatorias relacionadas con el tipo de cirugía llevada a cabo en los ensayos clínicos y la patología base de los pacientes. *Resumen tabulado de reacciones adversas:* Los datos obtenidos en seis ensayos clínicos realizados por el titular de la autorización de comercialización se han agrupado en esta Ficha Técnica en un conjunto de datos integrados junto con sus frecuencias de incidencia. En los análisis integrados, se trató a 521 pacientes con TachoSil y a 511 pacientes con un tratamiento comparador. Por razones prácticas (comparación con cirugía estándar y tratamiento hemostático estándar) no fue posible realizar un ensayo clínico ciego con TachoSil. Por lo tanto, los ensayos se realizaron como ensayos abiertos. Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia de incidencia se utilizaron las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10);

Frecuencia Clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo (si se aplica vía intravascular)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*		
* El 6,3% de los pacientes tratados con TachoSil y el 5,9% de los pacientes tratados con un tratamiento comparador sufrieron pirexia.			

frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); y muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles. **4.9 Sobredosis:** No se han notificado casos de sobredosis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes:** Colágeno equino, Albúmina humana, Riboflavina (E-101), Cloruro sódico, Citrato sódico (E-331), Hidrocloruro de L-arginina. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. Una vez abierta la bolsa de aluminio, debe utilizarse TachoSil inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Cada esponja se acondiciona en un blister de poliestireno cerrado herméticamente con una lámina de papel lacada que se despega. A su vez este blister se acondiciona, junto con una

bolsa desecante, dentro de dos láminas de aluminio selladas a modo de sobre, y todo ello se incluye en un envase de cartón. Presentaciones: Envase de 1 esponja de 9,5 cm x 4,8 cm. Envase de 2 esponjas de 4,8 cm x 4,8 cm, Envase de 1 esponja de 3 cm x 2,5 cm, Envase de 5 esponjas de 3 cm x 2,5 cm. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** TachoSil se presenta listo para su uso en embalajes estériles y debe manipularse en consecuencia. Utilice únicamente embalajes intactos. Una vez abierto el embalaje no es posible la postesterilización. La bolsa exterior de aluminio puede abrirse en un entorno no esterilizado. El blister interior estéril debe abrirse en un entorno esterilizado. TachoSil debe utilizarse inmediatamente después de abrir el recubrimiento interior estéril. TachoSil se utiliza en condiciones estériles. Antes de su aplicación, debe limpiarse la zona de la herida, por ejemplo, de sangre, desinfectantes y otros fluidos. Después de extraer TachoSil de su embalaje estéril, debe humedecerse la esponja en una solución salina y aplicarse justo a continuación. La cara activa de color amarillo de la esponja se aplica a la superficie de la hemorragia y se sujeta ejerciendo una ligera presión durante un periodo de 3 a 5 minutos. Este procedimiento permite que TachoSil se adhiera fácilmente a la superficie de la herida. La presión se aplica con ayuda de unos guantes humedecidos o de una compresa húmeda. Debido a la fuerte afinidad del colágeno con la sangre, TachoSil puede adherirse también a instrumentos quirúrgicos o guantes cubiertos de sangre. Esto puede evitarse humedeciendo previamente los instrumentos y guantes quirúrgicos con una solución fisiológica salina. Después de sujetar TachoSil sobre la herida, debe separarse el guante o la compresa con cuidado. Para evitar que la esponja se suelte, puede mantenerse en su sitio por uno de sus extremos, por ejemplo, con ayuda de un fórceps. De manera alternativa, por ejemplo en caso de una hemorragia intensa, puede aplicarse TachoSil sin prehumedecimiento, presionando también ligeramente sobre la herida durante un periodo de entre 3 y 5 minutos. La esponja TachoSil debe aplicarse de manera que cubra toda la herida, dejando una separación de 1 ó 2 cm entre los bordes de la herida y los de la esponja. Si se utilizan dos o más esponjas, éstas deberán superponerse. La esponja puede recortarse para ajustar su tamaño y su forma. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Nycomed Austria GmbH. St. Peter Strasse 25, A-4020 Linz. Austria. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/04/277/001-004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 8 Junio 2004. Fecha de la última renovación: 8 Junio 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PRECIOS:

Producto	Código Nacional	PVL(€)	PVP(€)	PVP IVA(€)
TachoSil esponja medicamentosa 9,5X4,8cm	650310.2	275,00	325,91	338,95

1. Anegg U, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Feb;31(2):198-202. • 2. Fisher L, et al. Surgery. 2011; 149:48-55 • 3. Frilling A, et al. Langenbecks Arch Surg. 2005 Apr;390(2):114-20. • 4. Lang G, Csekeö A et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Feb;25(2):160-6. • 5. Maisano F, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 Oct;36(4):708-14. • 6. Marta GM, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Dec; 38(6):683-9. • 7. Siemer S, et al. Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1156-63. • 8. Droghetti A, Schiavini et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Aug;136(2):383-91. • 9. Haas S. Clin Appl Thromb Hemost. 2006 Oct;12(4):445-50. • 10. Rena O, et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009 Dec;9(6):973-7. • 11. Briceño J, et al. Arch Surg. 2010 May;145(5):482-8. • 12. Padillo J, et al. World J Surg. 2010 Sep 1. DOI 10.1007/s00268-010-0774-z. • 13. Anegg U, et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008 Apr;7(2):292-6. • 14. Borro JM, et al. Pharmacoconomics Spanish Research Articles. 2006;3(3):99-107. • 15. Kallinowski F, et al. Gesundh Ökon Qual Manag. 2005;10:151-9. • 16. Barranger E, et al. Breast Cancer Research 2007, 9(Suppl 1):P21. • 17. Simonato A, et al. J Urol. 2009 Nov;182(5):2285-90. • 18. Ficha técnica Junio de 2009. • 19. Carbon RT, et al. Biomaterials. 2003 Apr;24(8):1469-75.

