

Laura Isabel Comín Novella

¿Es útil el uso de un sellante de  
fibrina para disminuir el drenaje  
axilar en pacientes que son  
sometidos a linfadenectomía axilar  
por cáncer de mama?

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Lamata Hernández, Félix  
Val Gil, José María del

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

¿ES ÚTIL EL USO DE UN SELLANTE DE FIBRINA  
PARA DISMINUIR EL DRENAJE AXILAR EN  
PACIENTES QUE SON SOMETIDOS A  
LINFADENECTOMÍA AXILAR POR CÁNCER DE  
MAMA?

Autor

Laura Isabel Comín Novella

Director/es

Lamata Hernández, Félix  
Val Gil, José María del

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia





**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA,  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**TESIS DOCTORAL:**

**¿ES ÚTIL EL USO DE UN SELLANTE DE FIBRINA PARA  
DISMINUIR EL DRENAJE AXILAR EN PACIENTES QUE  
SON SOMETIDOS A LINFADENECTOMÍA AXILAR POR  
CÁNCER DE MAMA?**

Laura Isabel Comín Novella.

Zaragoza, Abril 2013





## DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

## UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Dr. D. **FÉLIX LAMATA HERNÁNDEZ**, Profesor Asociado Médico del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza y

DR. D. **JOSÉ MARÍA DEL VAL GIL** Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Teruel "Obispo Polanco"

Informan:

Que **D<sup>a</sup>. Laura Comín Novella** ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: "**¿ES ÚTIL EL USO DE UN SELLANTE DE FIBRINA PARA DISMINUIR EL DRENAJE AXILAR EN PACIENTES QUE SON SOMETIDOS A LINFADENECTOMÍA AXILAR POR CÁNCER DE MAMA?**",

Que el problema de investigación es relevante, con unos objetivos claros y realizables. La revisión de conocimientos es correcta, describiendo el estado actual de la ciencia, con sus controversias y puntos oscuros. La hipótesis de trabajo está perfectamente definida, tanto la conceptual como la operativa. La sección de material y métodos es ortodoxa, incluyendo el diseño del ensayo clínico, como herramienta más potente para probar la evidencia científica, los sujetos, población y muestra, la aleatorización de las pacientes y la ocultación de su secuencia, los tratamientos, las variables principales, los métodos de control de la calidad de los datos, los test estadísticos pertinentes y el tamaño muestral necesario para probar su hipótesis. Los resultados son correctos y bien presentados, con tablas y gráficos, destacando los resultados principales del estudio. La discusión es personal y honesta, revelando un conocimiento del tema, basada en los resultados del estudio. Las conclusiones se ajustan a hipótesis y objetivos, basadas en los hallazgos y resultados del estudio. La bibliografía es amplia y reciente, siguiendo la norma Vancouver.

Todo ello hace estimar a quienes suscriben, como directores de tesis, que puede ser presentada a efectos de ser juzgada.

Zaragoza, abril de 2013.

Dr. Félix Lamata Hernández

Dr. José María del Val Gil



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar agradecer el enorme trabajo, sabiduría y paciencia que el Dr. Félix Lamata Hernández ha tenido conmigo. Sin su gran ayuda esta Tesis nunca habría llegado a su fin.

Al Dr. Del Val, por enseñarme todo lo que sé en el ámbito de la cirugía y contagiarme de su pasión por la patología mamaria. Gracias por ser ese gran maestro y amigo que siempre está a mi lado.

A la Dra. Oset porque es mi segunda opinión en todo lo que escribo. Gracias por estar ahí siempre que te necesito.

Al resto de Cirujanos y equipo de enfermeras tanto de quirófano como de la planta ya que esta Tesis ha sido posible gracias a la pequeña aportación de cada una de ellas.

A mis padres, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. Por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que me han infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mis hermanos por esa infancia tan feliz que pasamos juntos, por enseñarme a compartir, por seguir a mi lado y por darme a esos sobrinos que tanto quiero.

A mi marido, por todo, por la comprensión, esta profesión es difícil de entender si no perteneces a ella y tú lo haces a la perfección, por hacer de padre y madre en los días que yo he faltado, por el cariño, por lo bien que me cuidas y lo mucho que me mimas, por darme a mis princesas, lo mejor que tenemos, por... creo que esta lista no acabaría jamás.



A mis princesas, por ser el motor de mi vida, porque una sonrisa vuestra y un “te quiero, mama” me dan más energía que 5 cafés y 8 horas de sueño, por esos ojazos, ese amor que os demostráis y nos demostráis, por esa ilusión, porque lo sois todo para mí.

A mis abuelos, sobre todo mi abuela Pilar porque ella me enseñó qué es el trabajo y la generosidad, por todos los veranos que hemos pasado con ella y lo mucho que se preocupaba por nuestro bienestar.

Al resto de gente que, sin vosotros no sería lo mismo mi vida, mis suegros, mis cuñados, mis sobrinos, mis amigas, el resto de compañeros...

Gracias de todo corazón.

## **ÍNDICE**

<b>I</b> Introducción.....	9
<b>II</b> Objetivos.....	25
<b>III</b> Hipótesis.....	27
<b>IV</b> Material y métodos.....	29
<b>V</b> Resultados.....	41
<b>VI</b> Discusión de los resultados.....	65
<b>VII</b> Conclusiones.....	77
<b>VIII</b> Bibliografía.....	79
<b>IX</b> Anexos.....	91



## I INTRODUCCIÓN.

*"Los que se enamoran de la práctica prescindiendo de la ciencia  
son como los pilotos que toman un navío sin timón ni brújula  
.....de forma que nunca tienen seguridad de la ruta seguida.  
La práctica debe ser edificada siempre sobre una buena teoría."*

Marie Curie.

En Europa, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres, siendo también la causa principal de muerte por cáncer entre éstas<sup>1</sup>. Una de cada 10-16 mujeres tendrán a lo largo de su vida un cáncer de mama<sup>2,3</sup>, la incidencia sigue creciendo pero, gracias al diagnóstico precoz con programas de cribado poblacional, la mejora de las técnicas diagnósticas (mejoría de la resolución de los mamógrafos, uso extendido de 2 ó 3 proyecciones, ecografía, resonancia magnética, biopsia con aguja gruesa, biopsia radioguiada), a la mayor conciencia social que hay sobre el tema y a la extensión de los regímenes de quimioterapia, la mortalidad va disminuyendo y, en la actualidad la supervivencia a los 6 años en el estadio precoz (T1 y T2 sin ganglios palpables) se sitúa en el 92%<sup>4</sup>.

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinar y hoy debe ofertarse en el contexto de las Unidades de mama, como recoge la sensibilidad del Sistema Nacional de Salud con su principio de homogeneizar este tratamiento a toda la población española, evitando la variabilidad de la práctica clínica.

Uno de los pilares principales del tratamiento del cáncer de mama es el quirúrgico<sup>3</sup>. Clásicamente se pensó que presentaba un comportamiento locorregional ya que la enfermedad progresaba desde el tumor primario en la mama hacia los ganglios linfáticos axilares y posteriormente a cualquier territorio. Esta era la teoría mecanicista apoyada por William Halsted a finales del siglo XIX y ella motivó la radicalidad quirúrgica del cáncer de mama. La técnica conllevaba la extirpación de ambos pectorales, la linfadenectomía axilar e incluso la supra e infraclavicular. Él obtenía unos resultados superiores al resto de cirujanos, hecho que permitió que esta fuera la técnica de elección durante 50 años<sup>5</sup>.

Desde que se demostrara que no se aumentaba la supervivencia ni disminuían las tasas de recidiva locorregional el extirpar los músculos pectorales, como postulaba Halsted, se adoptó como estándar la mastectomía radical modificada tipo Madden.

Posteriormente, de la mano de Fisher<sup>6</sup> y Veronesi<sup>7,8</sup> entre otros, se demostró que el tratamiento quirúrgico conservador seguido de radioterapia en el resto de la mama y quimioterapia adyuvante en caso de riesgo elevado de recidiva local o a distancia, mostraba tasas similares de supervivencia aunque presentara una mayor recurrencia local<sup>9</sup>. Las indicaciones son, por parte de la paciente el tener el firme deseo de conservar la mama y, por parte del tumor, éste debe ser de un tamaño menor de una quinta parte del volumen de la mama, aunque esto es una indicación relativa, ya que la neoadyuvancia permite disminuir el tamaño del tumor y permitir una cirugía conservadora. Las contraindicaciones son la multicentricidad y multifocalidad, algunas displasias difusas y las hiperplasias atípicas<sup>10</sup>.

Aún con todo, la mastectomía tiene unas indicaciones absolutas como son el embarazo, haber presentado tratamiento con radioterapia, ser hombre, tener un carcinoma intracanalicular extenso, calcificaciones mamográficas difusas (que no pueden ser filiadas mediante biopsia estereotáxica digital), incapacidad para lograr bordes quirúrgicos libres de tumor, cuando no se pueda realizar radioterapia o cuando fracase el tratamiento conservador<sup>11</sup>. Dado que el tamaño del tumor puede disminuir con la neoadyuvancia, el tener un tumor mayor de 5 cm ya no se considera una contraindicación absoluta para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

Con la estandarización de la BSGC indicada en las pacientes con un tumor menor de 3-4 cm y sin evidencia de afectación ganglionar axilar clinicorradiológica, han disminuido los casos que precisan linfadenectomía axilar (LA), disminuyendo entonces la morbilidad que ésta supone<sup>12-15</sup>. Aún así, hay un número de situaciones donde está indicada como en los tumores mayores de 4 cm, localmente avanzados, multicéntricos, con adenopatías sugestivas de malignidad o confirmada anatomopatológicamente antes de la intervención, pacientes con cirugía axilar previa, el embarazo y/o la lactancia, biopsia mamaria previa, así como tras BSGC con informe de infiltración tumoral de éste<sup>16,17</sup>. Sin embargo, en otros estudios se decantan por la realización de la

BSGC siempre e incluso en pacientes embarazadas, excepto en pacientes que tengan adenopatías afectas confirmadas mediante anatomía patológica<sup>18</sup>.

El grupo del colegio americano de cirujanos oncológicos (ACOSOG) realizaron la hipótesis a finales de los años '90 que la LA no sería necesaria en mujeres con axila clínicamente negativa, tumores T1 o T2, cáncer de mama de bajo riesgo y metástasis temprana en el ganglio centinela (GC) en el estudio Z0011<sup>4</sup>. Este estudio concluía que la BSGC, con posterior radioterapia axilar y quimioterapia adyuvante tiene muy poca recidiva locorregional y una excelente supervivencia global comparable con la LA. A pesar de ello, en el estudio realizado por Giuliano como comentario final detalla que se precisan estudios con mayor número de pacientes y con un seguimiento más largo para poder seleccionar a las pacientes a las que se les debe completar la LA y, hasta ese momento la LA sigue siendo el gold standard para aquellas pacientes con GC positivo para macrometástasis, no siendo recomendado en el momento actual el no realizar la LA en estas pacientes<sup>19</sup>.

La LA tiene al menos hoy en día un elevado valor pronóstico y un papel importante en la estadificación y en la determinación del tratamiento coadyuvante<sup>20, 21</sup> pero aumenta significativamente la morbilidad de los pacientes. En trabajos más modernos la BSGC se demuestra equivalente a la LA respecto a la detección de metástasis ganglionares en la axila, pero disminuyendo la morbilidad en las pacientes con axila clínicamente negativa<sup>22</sup>. De todos modos, la elección del tratamiento quirúrgico debe ser una decisión individualizada y tomada conjuntamente con las pacientes después de una correcta información del amplio abanico terapéutico, y requiere una colaboración con todos los especialistas relacionados con esta patología (cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos, oncólogos, cirujanos plásticos...) de cara a aclarar los riesgos y beneficios de la intervención<sup>23</sup>.

En varios estudios no se ha demostrado que la calidad de vida en aquellas mujeres a las que se les ha practicado una LA sea peor que en aquellas que se les ha hecho una BSGC. Eso sí, aquellas pacientes que presentan complicaciones de la cirugía sí que tienen una peor papel emocional,

cognitivo y social<sup>24</sup>. Se ha demostrado que se producen menos complicaciones, como infección de herida, seroma y parestesias al realizar la BSGC que al realizar la BSGC con posterior LA o directamente la LA<sup>25</sup>, así como menos entumecimiento y menos alteraciones neurosensoriales del brazo, pared torácica y mano<sup>26</sup>.

Respecto a la limitación de la fuerza del hombro y el brazo es mayor inmediatamente tras la cirugía por cáncer de mama. A los 2 años tras la cirugía, todas las mujeres recuperan el nivel de fuerza preoperatorio del brazo. No obstante, aún hay pacientes con limitación funcional del hombro. Parece que las mujeres a las que se les ha realizado LA muestran una progresión gradual del linfedema durante los 2 primeros años de seguimiento, mientras que las que se les realizó BSGC no desarrollaron linfedema. En el grupo al que se le realizó BSGC y posteriormente precisó LA el linfedema se presentó inmediatamente tras la cirugía. A pesar de lo expuesto, estos resultados no son estadísticamente significativos<sup>27</sup>.

Las complicaciones de la LA son el seroma<sup>28</sup> (la más frecuente), que se encuentra entre el 15 y el 81% de los pacientes, produciendo en general un retraso en el inicio del tratamiento adyuvante<sup>29</sup> y predisponiendo a infección, dehiscencia de la herida y necrosis del colgajo cutáneo<sup>29-32</sup>, linfedema<sup>31, 33</sup>, secreción linfática prolongada<sup>34</sup>, parestesias<sup>21</sup>, linforrea y linfocele<sup>17</sup>.

Se define como linfedema el acumulo de linfa en el tejido celular subcutáneo, secundario a la incapacidad del sistema linfático para depurar la linfa. La primera manifestación del linfedema, por tanto, será el incremento del volumen de la extremidad, teniendo en cuenta que para que sea apreciable debe alcanzar al menos un ratio del 10%, por lo que es frecuente que los facultativos que tratan a la paciente, o la propia paciente, se den cuenta cuando el linfedema ya está instaurado.

Históricamente, el linfedema ha sido la complicación más temida tras la cirugía de la mama. Se ha demostrado que es menos frecuente y severo si se realiza BSGC que si se procede a la LA<sup>22,35</sup>, siendo factores independientes de



predicción del linfedema la cantidad de ganglios extirpados y su afectación metastásica<sup>36</sup>.

Después de la cirugía axilar, el segundo factor de riesgo más importante para el desarrollo de linfedema es la radioterapia<sup>37</sup>. Ésta produce fibrosis, causando indirectamente constricción de los canales linfáticos y directamente en los ganglios linfáticos, los cuales disminuyen el filtro y la función inmunológica. La radiación también retrasa el crecimiento de nuevos vasos linfáticos en los tejidos de cicatrización después de la cirugía e inhibe la respuesta linfática normal a los estímulos inflamatorios<sup>38</sup>. El linfedema también ha demostrado relación con la edad avanzada y la presencia de infección cutánea previa<sup>39</sup>.

El tiempo de aparición del linfedema es muy variable, pudiendo ser desde inmediato hasta varios años después de la mastectomía. Se trata de un linfedema secundario, sin previa patología del sistema linfático, en el que se crea un “stop” mecánico por exéresis de los ganglios axilares, a lo que en ocasiones se suma una fibrosis de los canales linfáticos debido a la radiación postquirúrgica.

Indudablemente, en el 100% de las mujeres mastectomizadas con vaciamiento axilar el retorno linfático queda afectado, ya que se ha disminuido la capacidad anatómica del transporte de la linfa, pero esta disminución se acompaña de una compensación funcional muy variable. Esta capacidad funcional se ve influida por la apertura de una serie de vías compensatorias a través de colaterales, redes subcutáneas, apertura espontánea de anastomosis linfovenosas, la vía linfática satélite de la vena cefálica, los canales linfáticos satélites de la vena axilar, etc.

Estas vías de suplencia pueden mantener el miembro en una situación de linfostasis compensada, tanto más estable cuanto más eficaces sean las vías de compensación, con un margen variable entre la capacidad y la necesidad de transporte de la linfa

Esta compensación puede alterarse por pequeños traumatismos o afecciones inflamatorias, conduciendo a la presencia de linfedema, el cual, una vez iniciado, sigue habitualmente una evolución progresiva<sup>40</sup>.

El linfedema se produce más frecuentemente en pacientes que han presentado un seroma en el postoperatorio<sup>38</sup>. Se caracteriza por un acúmulo de líquido linfático en el espacio intersticial del brazo afectado, produciendo múltiples síntomas como aumento del diámetro del brazo, pesadez, tirantez, firmeza, entumecimiento, dolor e impotencia funcional, entre otros, pudiéndose presentar de forma precoz o años después de la cirugía<sup>41</sup>.

Los tejidos linfoedematosos son extremadamente sensibles a la infección y una simple lesión cutánea puede desarrollar erisipelas, que produce más destrucción y bloqueo linfático<sup>39</sup>.

Aunque no graves, los seromas son la complicación más frecuente tras la LA e incrementan la morbilidad incluyendo la necesidad de aspiraciones frecuentes para evacuarlos, dolor, dehiscencia de la herida, infección, hospitalizaciones prolongadas, disminución de la movilidad de la extremidad, retraso de la cicatrización, linfedema<sup>28</sup>, necrosis del colgajo y reintervención<sup>42</sup>. También pueden retrasar el inicio de la quimioterapia o radioterapia adyuvante influyendo en el tiempo libre de enfermedad y prolongar la estancia hospitalaria<sup>43</sup>.

El seroma está formado por un exudado agudo inflamatorio en respuesta a un trauma quirúrgico en la fase aguda de la cicatrización de heridas<sup>44</sup>. Se trata de un líquido seroso en el espacio muerto post-mastectomía o hueco axilar tras la linfadenectomía tanto con posterioridad a la mastectomía radical modificada o la cirugía conservadora<sup>45</sup>. Hay varios factores que predisponen a la formación de seroma:

- Factores relacionados con el paciente: edad peso, administración de radioterapia o quimioterapia preoperatoria, afectación ganglionar<sup>22</sup> padecer de hipertensión arterial<sup>46-48</sup>.

- Factores operatorios: aplicación tópica de tetraciclina, número y grado de afectación ganglionar, la extensión de la disección axilar<sup>13, 46, 49, 50</sup>, si se trata de cirugía radical o conservadora<sup>51</sup> (ya que cuanto más extensa es la cirugía sobre el tumor y la linfadenectomía, más se lesionan vasos sanguíneos y linfáticos con la subsiguiente exudación de líquido linfático o serohemático), la delicadeza, la meticulosidad en el procedimiento quirúrgico<sup>45</sup>, el uso de tijeras de ultrasonidos<sup>52-54</sup>, el uso del bisturí eléctrico, bipolar<sup>55</sup> o armónico<sup>56</sup> y la aplicación de sellante de fibrina<sup>20</sup>.

- Factores postoperatorios: la movilización y fisioterapia precoz<sup>57,58</sup> y el no poner drenajes o retirarlos demasiado pronto<sup>21, 29, 59, 60</sup>. A pesar de todo, la fisiopatología no se conoce con seguridad y puede producirse de forma impredecible en ciertos pacientes<sup>29</sup>.

El uso de las tijeras de ultrasonidos disminuye la formación de seromas y el volumen drenado de forma significativa<sup>54</sup>. También se ha visto que disminuye la cantidad de sangre perdida durante la mastectomía radical modificada<sup>61</sup>.

Otros estudios han concluido que tras el empleo del bisturí armónico en la LA se disminuye la magnitud e incidencia de los seromas, el tiempo operatorio y la estancia hospitalaria<sup>23, 62</sup>.

La acumulación de líquido separa la piel del espacio muerto producido tras la cirugía tanto a nivel de la tumorectomía como en la axila, dificultando más aún la adhesión de tejidos e incrementando dicho espacio muerto<sup>45</sup>. Obviamente, una meticulosa técnica quirúrgica minimiza el riesgo de fuga tanto sanguínea como linfática<sup>45</sup>.

Respecto al uso de drenajes, existen estudios que abogan que el drenaje favorece la producción de líquido, el discomfort, prolonga la estancia hospitalaria<sup>63, 64</sup>, actúa de puerta de entrada para la infección y está relacionado con un aumento de eventos adversos<sup>60</sup>, por lo que deben retirarse de forma precoz<sup>29, 65</sup>, aunque pueden incrementar la incidencia de seromas<sup>59</sup>. En otros estudios no se ven diferencias estadísticamente significativas respecto

a la presencia de complicaciones<sup>66, 67</sup>, por lo que no sería necesario el uso de los mismos, pero otros concluyen que se deben colocar y mantener hasta que el débito medio de los tres últimos días sea inferior a 30-50 ml<sup>21, 68, 69</sup> o inferior a 20-50 ml en las últimas 24 horas, dependiendo del criterio del cirujano<sup>29</sup>. Generalmente se requiere una media de 7-14 días de estancia hospitalaria para que el líquido drenado sea inferior a estas cifras. El estudio de He et al<sup>70</sup> concluyó que la inserción de un drenaje en la axila después de la LA en el cáncer de mama disminuía la formación del seroma, el volumen de aspiración, y la frecuencia de las punciones en caso que se formara, sin incrementar la tasa de infecciones, pero eso sí, prolongaba la estancia hospitalaria. También existen estudios que no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la formación de seroma y la retirada precoz del drenaje<sup>64</sup>. Otros trabajos comparan diferentes tipos de drenajes con resultados dispares a favor del vacío medio<sup>71</sup> o sin objetivar diferencias estadísticamente significativas<sup>72</sup>, pero sí que parece ser mejor el uso de drenaje aspirativo cerrado<sup>46</sup>. También según el estudio de Akinci et al, si el drenaje axilar se prolonga durante más de 7 días, la formación del seroma será más frecuente que en aquellos pacientes que se les retira antes el drenaje<sup>48</sup>.

Se ha intentado disminuir la formación de seromas colocando un vendaje compresivo axilar<sup>73</sup> tras la LA, pero se concluye que esto no garantiza que mejore la calidad de vida, ni evita que se produzca un seroma. Sí se ha visto que lo reduce y disminuye el número de aspiraciones, simplificando el manejo postoperatorio<sup>74</sup>. También se describe en varios trabajos que el colocar algo que comprima el hueco axilar, ya sea un vendaje compresivo o ropa ajustada, no disminuye el drenaje postoperatorio si bien podría incrementar la formación de seromas<sup>75</sup>. La fijación del colgajo cutáneo con suturas tras la mastectomía radical modificada minimiza el espacio muerto, disminuyendo la formación de seromas, la cantidad de líquido drenado y el tiempo necesario para retirar los drenajes<sup>76</sup>.

Debido a la disparidad de resultados y los múltiples estudios que han estudiado los diferentes factores de riesgo con las medidas para evitar y tratar los seromas, se recomienda en las pacientes con factores de riesgo para

presentarlos en el postoperatorio de un cáncer de mama, aunar todas las medidas que puedan evitarlos, o más bien, minimizar la cantidad o las morbilidades asociadas, como el uso de drenajes gruesos, reducir el espacio muerto o retrasar la fisioterapia<sup>77</sup>.

El tratamiento de los seromas está indicado cuando causan síntomas, producen molestias al paciente o son palpables, fluctuantes o a tensión. Requieren múltiples aspiraciones mediante punciones repetidas<sup>50</sup>, persistiendo el 30% hasta seis semanas y, en alguna ocasión precisan drenaje abierto o la reintroducción de un drenaje para permitir la salida del líquido y evitar que se acumule<sup>77</sup>.

El valor de la fibrina como agente hemostático fue descrito por primera vez por Bergel en 1909<sup>79</sup>.

El sellante de fibrina es un agente de uso quirúrgico hemostático y adhesivo derivado de productos del plasma<sup>80</sup>. El mecanismo de acción del sellante de fibrina corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea. La molécula de fibrinógeno humana es una glicoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la trombina se transforma en fibrina ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII – previamente activado por la trombina- y en presencia de iones de calcio. La fibrina producida se adhiere a los tejidos que resultan expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno, deteniendo la pérdida sanguínea y ayudando en el proceso normal de cicatrización. La malla de fibrina formada sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. El proceso depende de muchos factores y, entre ellos, trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos. La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinolisis, entre otros factores, depende de la presencia de los activadores

tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así, la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después la formación de un tejido de cicatrización<sup>71</sup>.

Los sellantes de fibrina son usados principalmente para la hemostasia, soporte de sutura o adhesión de tejidos. Son útiles para reducir el flujo sanguíneo de órganos sólidos, sellar anastomosis o filtraciones de órganos huecos y reemplazar suturas<sup>79</sup>. Ayudan al cierre de una herida en tejido parenquimatoso, reduce las secreciones de fluidos y la necesidad de drenaje del tórax y la incidencia de complicaciones tales como neumotórax en cirugía torácica, favorecen la hemostasia en úlceras hemorrágicas, la hemostasia rápida, disminuyen las suturas y el tiempo operatorio en cirugía vascular, reducen la incidencia de infección, filtración de fluido cerebroespinal y fístula en procedimientos neuroquirúrgicos<sup>82, 83</sup>.

Las indicaciones son hemostasia, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas<sup>79</sup>, recubrimiento y sellado de prótesis vasculares, timpanoplastia, manejo y control de fístulas del líquido cefaloraquídeo o en lesiones de duramadre y fascias, en el embarazo para el tratamiento de ruptura prematura de membranas con amenaza de parto prematuro, en la hermetización y sellado de suturas del parénquima y pleura pulmonar, tráquea, bronquios y esófago, en el control de derrames pleurales malignos, como sellador del cristalino o de lesiones oculares que cursen con perforaciones, sellador de puntos de sutura para prevenir fugas en anastomosis intestinales, esofagogástricas, gastroentéricas, biliodigestivas, pancreáticoyeyunales, como sellador adicional de suturas en microanastomosis vasculares, fistulas vesicovaginales, etc. También está indicado como adhesivo tisular y soporte en la cicatrización de heridas<sup>81</sup>.

No presenta contraindicaciones, salvo en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas (aprotininas) bovinas que puede producir en casos muy excepcionales reacciones alérgicas o anafilácticas. Debe tenerse en cuenta que presenta riesgo de complicaciones tromboembólicas si se administra por vía intravascular.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus<sup>81</sup>. A pesar de estas medidas, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (ej. anemia aplásica)<sup>84</sup>.

Teóricamente el sellante de fibrina interactúa con los tejidos lesionados durante el acto quirúrgico beneficiando el crecimiento de fibroblastos y la cicatrización de la herida. Favorece la hemostasia<sup>84</sup>, previniendo la formación de hematomas, los cuales retrasan la cicatrización de los procesos quirúrgicos; sella los vasos linfáticos, lo que disminuye la formación de seromas, la cantidad total de líquido drenado y permite la retirada más precoz de los drenajes con lo que se puede dar de alta más temprano a los pacientes. También cierra los espacios muertos gracias a la adhesión tisular<sup>17, 74, 78</sup>. De todos modos existen resultados muy dispares en pacientes a los que se les ha realizado una LA y han empleado sellante de fibrina con estas finalidades. En algunos estudios el uso de este material disminuye la formación de seromas<sup>17, 65, 78, 85-89</sup> e incluso en pacientes a los que se les ha practicado una reconstrucción plástica con la técnica del dorsal ancho<sup>90</sup>, minimiza las fístulas linfáticas<sup>11</sup>, la cantidad total de líquido drenado<sup>89</sup> y los días necesarios hasta la retirada del drenaje<sup>91-95</sup>. En otros trabajos aunque no se reduce el riesgo de seroma, sí que disminuyen la magnitud del seroma, la necesidad de punciones evacuadoras<sup>96</sup> y la estancia hospitalaria<sup>97</sup>. En otros estudios no existen diferencias estadísticamente significativas en su formación, el tiempo requerido del drenaje axilar, el

volumen y la estancia hospitalaria<sup>30, 87, 98-107</sup> por lo que el coste del producto no justificaría su uso de forma rutinaria<sup>32, 42</sup> Incluso hay estudios en los que el uso de dicho fármaco incrementa el drenaje total y el tiempo de permanencia de los drenajes<sup>108</sup>. En el trabajo de Ko et al no disminuye la formación de seromas, pero sí la cantidad y duración del drenaje linfático en pacientes a las que se les realiza cirugía conservadora y vaciamiento ganglionar<sup>105</sup>



**Tabla 1.** Resultados de los ensayos clínicos más relevantes que han empleado el sellante de fibrina

Trabajo	Tipo Cir	N (C/E)	Cantidad Sellante	Seroma C/E (%)	Drenaje C/E	Días Drenaje	RR (IC)	Conclusiones
ULUSOY 2003	MRM	27/27	4ml	3/27 (11)// 5/27 (18)	886'4/ 738'4	90'6/9'8	1'67 (0'44-6'29)	No beneficios significativos en drenaje total, duración drenaje, seromas
UDEN 1993	MRM	32/36	2ml	17/32(53)// 23/36(72)			1'2 (0'8-1'81)	No hay beneficio en la formación de seromas
VAXMAN 1995	MRM y T	20/20	5ml	1/20 (5)// 4/20 (20)	425'9/ 479'8	3'9/4'08	4 (0'49-32'72)	↑ Volumen de drenaje.
LANGER 2003	MRM		5ml	1/29 (3'5)	504/411	8'3/7	1'12 (0'07-16'95)	↓Dren. Total
JAIN 2004	MS y BSGC		2ml y 2ml	1/26 (3'8)				↓ tiempo drenaje
MUSTONEN 2004	MRM y SD	29/29	2ml	12/29(41)// 10/29(34)			1'33 (0'69-2'59)	↓Formación seroma
GILLY 1996	MRM y T	58/50	2ml	1/58// 1/50	338'9/ 362'5	2'7/2'75	0'77 (0'37-1'62)	Puede usarse aunque no ↓ drenaje total, días drenaje y seroma
JOHNSON 2005	MRM,T, MS BSGC ySD	44/38	2-4ml	10/44 (45'5) 14/38 (36'8)	407'8/ 214'4 -	-	1'16 (0'07-18'07) 1'62 (0'82-3'22)	↓ Volumen de drenaje y los días de ingreso. No influye en seromas No sustituye al dren
MOORE 1997	MRM	10/11	20ml	-	745'7/ 346'1	6'9/3'9	0'77 (0'34-1'77)	No ↓ Seroma
DINSMORE 2000	MRM	13/14	15ml	3/13 6/14	754/ 1308	4días + en E	1'86 (0'58-5'94)	↓cantidad total dren. ↓ Días drenaje. ↑Drenaje total y los días de drenaje.
MOORE 2001	MRM	21/19	4ml	6/21(28'6)	832'3/	14'8/7'9	0'77 (0'34-1'77)	↑Complicaciones
CIPOLLA 2010	T	/19/20	8ml / 16ml	13/59(22)	515'8			↓Dren total ↓ Días dren.
RUGGIERO 2007	MRM	80/80	2ml	80/80 (100) 80/80 (100)	361'6/ 326'5	5'1/4'5	1 (0'98-1'02)	No recomendable Prevención y reducción seroma
KO 2009	T+VA	25/25	2ml lecho+ 2ml axl +Patch	-	240/150	-	-	Puede ser útil para ↑ Seroma, ↑magnitud y ↑Duración
SEGURA 2005	C+VA	50/50	2ml	12/50(24)//10/50 (20)	197/174	3'8/3'3	0'83 (0'41-1'10)	Puede ↓días drenaje, ↓cantidad drenaje. No previene seroma
MIRI BONJAR 2012	T+VA	22/22	10ml	8/22 (35)// 2/22 (9)	-	8'96/ 5'9	0'26 (0'06-1'10)	↓Cantidad drenaje, ↓ duración drenaje, ↓seromas
RUGGIERO 2009	MRM, T+VA	29/31	2ml	7/29 (24)// 5/31 (16)	-	-	1'39 (0'7-1'17)	No sustituye drenaje, no previene seroma, no ↓ magnitud seroma duración seroma
COMÍN 2013	MRM, T+VA	45/45	2ml	1/45(2'2)//1/45(2'2)-	250/120	-	1 (0'06-15'5)	No previene seroma, ↓magnitud, ↓duración, ↓ punciones evacuado

N: tamaño muestral de los grupos.,C: Grupo Control, E: Grupo experimental

MRM: Mastectomía radical modificada. T: Tumorectomía. BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela. SD: sin drenaje. C: Cuadrantectomía. VA:

Vaciamiento axilar. MT: mastectomía simple. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

**Fibrin glue instillation under skin flaps compared to no-fibrin for breast and axillary surgery**

Patient or population: patients with breast and axillary surgery

Settings:

Intervention: Fibrin glue instillation under skin flaps

Comparison: no-fibrin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	No-fibrin	Fibrin glue instillation under skin flaps				
Incidence of postoperative seroma Risk ratio Follow-up: 4-16 weeks	<b>Study population</b>		RR 1.02 (0.9 to 1.16)	1252 (18 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	
	281 per 1000	286 per 1000 (253 to 326)				
	<b>Moderate</b>					
	229 per 1000	234 per 1000 (206 to 266)				
Average volume of seroma Standardised mean difference Follow-up: 4-16 weeks		The mean average volume of seroma in the intervention groups was <b>0.25 standard deviations lower</b> (0.92 lower to 0.42 higher)		731 (10 studies)	⊕⊕⊕⊕ low <sup>1</sup>	SMD -0.25 (-0.92 to 0.42)
Total volume of drained seroma Standardised mean difference Follow-up: 4-16 weeks		The mean total volume of drained seroma in the intervention groups was <b>0.75 standard deviations lower</b> (1.24 to 0.26 lower)		888 (13 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	SMD -0.75 (-1.24 to -0.26)
Number of days for persistent drainage Standardised mean difference Follow-up: 4-16 weeks		The mean number of days for persistent drainage in the intervention groups was <b>0.59 standard deviations lower</b> (0.95 to 0.23 lower)		861 (13 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	SMD -0.59 (-0.95 to -0.23)
Surgical site infection Risk ratio Follow-up: 4-16 weeks	<b>Study population</b>		RR 1.05 (0.63 to 1.77)	1009 (13 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	
	48 per 1000	50 per 1000 (30 to 85)				
	<b>Moderate</b>					
	25 per 1000	26 per 1000 (16 to 44)				
Postoperative complications Risk ratio Follow-up: 4-16 weeks	<b>Study population</b>		RR 1.13 (0.63 to 2.04)	981 (11 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	
	39 per 1000	44 per 1000 (24 to 79)				
	<b>Moderate</b>					
	44 per 1000	50 per 1000 (28 to 90)				
Length of hospital stay Standardised mean difference Follow-up: 4-16 weeks		The mean length of hospital stay in the intervention groups was <b>0.2 standard deviations lower</b> (0.78 lower to 0.39 higher)		364 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ low	SMD -0.2 (-0.78 to 0.39)

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> No explanation was provided

Tabla 2: Comparación de resultados del grupo control y el experimental del meta-análisis de Sajid et al<sup>109</sup>.



## II OBJETIVOS

*"¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida mas fácil, nos aporta tan poca felicidad? La repuesta es está, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino."*

Albert Einstein

1. Disminuir la morbilidad de la disección axilar en las pacientes operadas de cáncer de mama:

- Reduciendo el número de seromas.
- Reduciendo la cantidad de linfa drenada.

2. Reducir el número de días de hospitalización.

### **III HIPÓTESIS**

*Un científico debe tomarse la libertad de plantear cualquier cuestión, de dudar de cualquier afirmación, de corregir errores."*

Oppenheimer

**Conceptual:**

El uso de un sellante de fibrina en pacientes a quienes se les va a realizar una linfadenectomía axilar por cáncer de mama, disminuirá la cantidad total de drenaje linfático axilar, así como el número de días que precisan llevar drenaje.

**Operativa:**

Tras aplicar 2 ml de sellante de fibrina rociado en “spray” en el lecho quirúrgico al acabar la intervención de linfadenectomía axilar, en pacientes afectas por cáncer de mama que la precisen, se reducirá la cantidad total de seroma al menos en un 25%, así como el número de días que necesitan llevar el drenaje en otro 25%.

#### **IV MATERIAL Y MÉTODOS**

*"Quien piensa poco se equivoca mucho."*

Leonardo da Vinci



## 1.- Modelo de investigación:

Para responder a la pregunta de investigación de si es o no útil el uso de un sellante de fibrina tras la disección axilar en pacientes con cáncer de mama, hemos diseñado un modelo de **ensayo clínico pragmático a doble ciego**.

## 2.- Sujetos:

- Población diana: pacientes con cáncer de mama e indicación de disección axilar.

- Población accesible: pacientes diagnosticados de cáncer de mama y tratados en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Teruel "Obispo Polanco" con indicación -de linfadenectomía axilar, desde agosto de 2007 hasta noviembre de 2010.

- Muestra:

Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama a quienes se les fuera a realizar linfadenectomía axilar, tales como las pacientes con punción aspiración con aguja fina (PAAF) ganglionar positiva para células malignas de neoplasia de mama, con tamaño tumoral mayor de 3 cm, adenopatías axilares sugestivas o con confirmación anatomopatológica de malignidad o bien aquellas pacientes que, tras BSGC, resultó positivo para metástasis. También se incluyeron aquellas pacientes que tenían el ganglio centinela negativo pero que formaron parte de la validación de la técnica de la BSGC en nuestro Hospital, por lo que se les sometía a linfadenectomía axilar.

Criterios de exclusión: ninguno.

Criterios de pérdida y abandono del estudio: fallecimiento antes de los 30 días tras la intervención quirúrgica.

Todos los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio fueron informados y firmaron un consentimiento informado dando su conformidad.

En todos los pacientes se completó la hoja número 1 de recogida de datos (ver anexo 1).

Los nombres de los pacientes se convirtieron a un código alfanumérico que permitiera mantener en el anonimato los datos de los mismos.

- Ocultación de la secuencia de aleatorización (OSA): una vez obtenido su consentimiento, los pacientes se asignaron a uno de los dos grupos: el grupo control y el grupo experimental, mediante una tabla de números aleatorios. Dicha aleatorización, previa al inicio del estudio, se respetó en todo momento. El cirujano no conocía hasta la finalización de la linfadenectomía si el paciente era caso o control, habiendo previamente descongelado el producto la enfermera de campo del quirófano, en caso de necesitarlo (quien sí conocía en ese momento a qué grupo había sido asignado el paciente).

El paciente no supo si se le aplicó el sellante de fibrina o no.

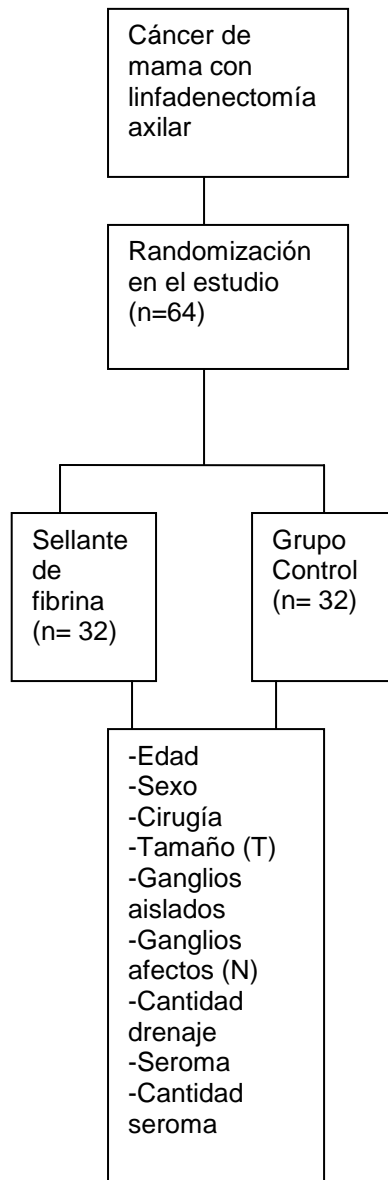


Diagrama de flujo de los pacientes del estudio y de las variables recogidas.

### 3.- Materiales:

La LA fue de los 3 niveles de Berg, usando un bisturí armónico (figura 1). La cirugía sobre el tumor varió en función de las características del mismo y preferencias de la paciente, realizándose cirugía conservadora o mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción mamaria inmediata, con prótesis-expansor tipo Becker. Sobre la axila se realizó BSGC en aquellos pacientes subsidiarios a la misma, y en los que se informó que el ganglio era positivo para células malignas o formaban parte de las pacientes necesarias para la validación de la BSGC, se realizó LA, entrando a formar parte del estudio.

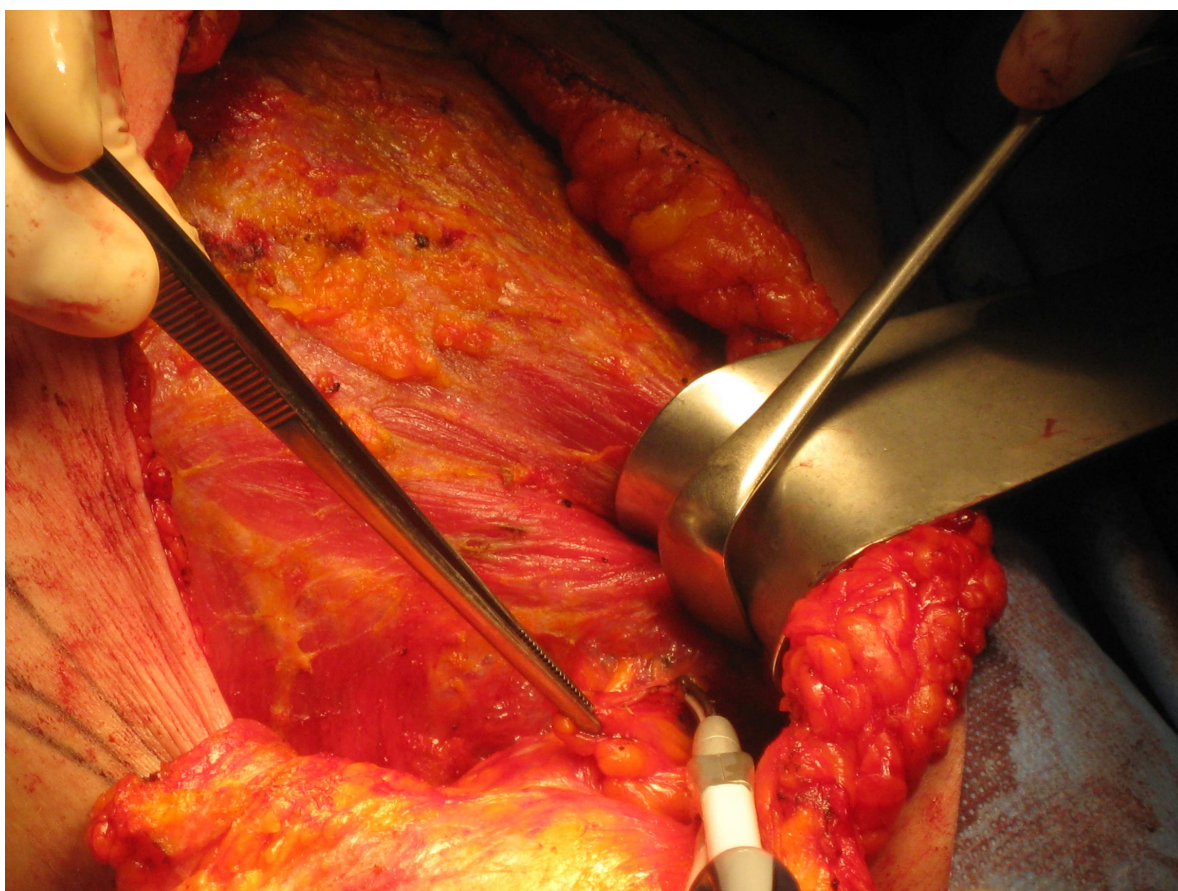


Figura 1: Ya realizada la mastectomía, se realiza la linfadenectomía axilar con bisturí armónico.

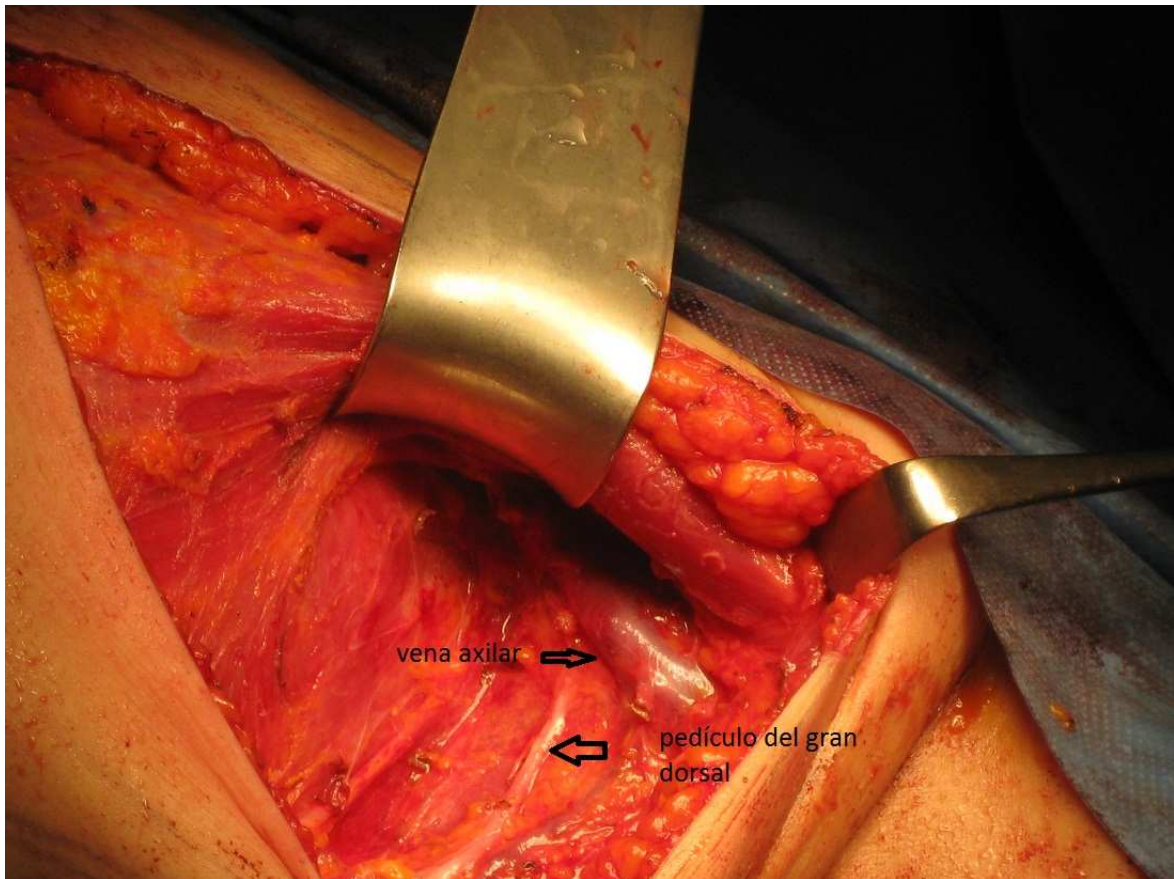


Figura 2: linfadenectomía de los 3 niveles de Berg.

En el caso que el paciente requiriera la aplicación del sellante de fibrina, éste se descongeló mientras se realizaba la disección axilar, introduciendo las 2 jeringas en suero fisiológico caliente (figura 3).





Figura 3: jeringas del sellante de fibrina introducidas en suero caliente para su descongelación.

La aplicación de 2 ml del sellante de fibrina fue protocolizada y se realizó mediante el equipo pulverizador en el hueso axilar y pared torácica en los pacientes con mastectomía radical modificada (figura 4).



Figura 4: pulverización del sellante de fibrina en el hueco axilar y el lecho quirúrgico.

Posteriormente se realizó compresión durante 3 minutos (figura 5).



Figura 5: Compresión durante 3 minutos tras la aplicación del sellante de fibrina.

Se dejó invariablemente un drenaje tipo Blake de 19 French en el hueco axilar y, si se realizó mastectomía, otro de 15 French en la zona pectoral. Los drenajes se retiraron cuando su débito en 24 horas fue inferior a 40 cc. Por lo general, se retiró primero el drenaje pectoral y con posterioridad, el axilar. El hecho de llevar drenajes no fue un impedimento para el alta hospitalaria adiestrando a los familiares/cuidadores en su manejo y facilitándoles una hoja de recogida de datos de la cantidad de líquido drenado (Anexo 2: hoja de recogida de drenaje en el domicilio). El débito de los drenajes fue objetivado por el personal de enfermería o familiares, si el paciente era dado de alta previamente a su retirada, sin saber si el paciente era caso o control. El diagnóstico de seroma fue clínico, palpando una colección de fluido debajo de la herida quirúrgica, y su tratamiento fue la punción mediante palomilla y aspiración, anotando en la historia clínica del paciente la cantidad evacuada y el número de evacuaciones requeridas.

#### **4.- Método estadístico:**

- Existen dos variables principales del estudio, la predictora es el uso o no de sellante de fibrina, una variable cualitativa dicotómica, y la de desenlace, la cantidad de linfa drenada en centímetros cúbicos, una variable cuantitativa continua.
- Hemos estudiado otras variables de interés, unas relacionadas directamente con la hipótesis, como son el número de días requeridos hasta la retirada del drenaje axilar y la formación o no de seroma, y otras no relacionadas directamente con la hipótesis, como la edad, el sexo, la cirugía practicada, el tipo de tumor, el tamaño tumoral, el número de ganglios disecados, el número de ganglios metastatizados, y el estadio tumoral.



- Variables principales del estudio:
    - Predictora: uso o no del sellante de fibrina (cualitativa dicotómica)
    - De desenlace: cantidad de linfa drenada, en cm<sup>3</sup> (cuantitativa continua).
  - Otras variables de interés:
    - Relacionadas directamente con la hipótesis:
      - Número de días requeridos hasta la retirada del drenaje axilar
      - Formación o no de seroma
    - No relacionadas directamente con la hipótesis:
      - Edad
      - Sexo
      - Cirugía practicada
      - Tipo de tumor
      - Tamaño tumoral
      - Número de ganglios disecados / número de ganglios afectados
      - Estadio tumoral
-

Para el cálculo del tamaño muestral hemos empleado la fórmula:  
 $n/\text{grupo} = (2\sigma^2/d^2) \cdot f$

- **Test “t”**  
**comparación de medias**
- Datos:
  - $\sigma^2$  (varianza poblacional)
  - **d** (diferencia clínica relevante de las medias)
  - **f** Riesgos  $\alpha$  y  $\beta$  que asumo  
Prueba uni o bilateral
  - **Fórmula:**  $n/\text{grupo} = (2\sigma^2/d^2) \cdot f$

Tablas de “f”

		UNILATERAL		$\beta$		
		$\alpha$	0,05	0,1	0,2	0,5
<b>f</b>	0,05		10,8	8,6	6,2	2,7
	0,01		15,9	13,0	10,0	5,4
	BILATERAL					
		$\alpha$	0,05	0,1	0,2	0,5
		0,05	13,0	10,5	7,9	3,8
		0,01	17,8	14,9	11,7	6,6

- Al tomar como variable principal de desenlace la cantidad de linfa drenada, planteamos como coste-eficiente, para justificar su uso, la reducción de al menos un 25% de la cantidad total de drenaje (diferencia clínica relevante)

Sustituimos la fórmula:

- Varianza poblacional:  $12769$  (desviación estándar:  $113$ )<sup>2</sup>
- Diferencia de las medias:  $280 \text{ cm}^3 - 25\% \text{ de } 280 \text{ cm}^3: 70$
- f: Riesgo  $\alpha$  del 0,05 y  $\beta$  del 0,2 (ver tabla superior): 6,2

Aplicamos la fórmula:

$$n = 25538/4900 \times 6,2 = \mathbf{32 \text{ pacientes por grupo.}}$$

En primer lugar se ha llevado a cabo un análisis inferencial para controlar la homogeneidad de los grupos (control y experimental), de forma que las variables basales de ambos grupos no muestren diferencias significativas, es decir, que pertenezcan a la misma población.

El análisis descriptivo de estas variables basales incluye tablas de frecuencia para las medidas cualitativas y medidas descriptivas, tales como media, desviación estándar, mínimo y máximo para las variables tipo intervalo-razón.

Para analizar la homogeneidad de estos factores entre los dos grupos se ha hecho un análisis bivariante. Para los factores de tipo cualitativo se ha utilizado el test de Chi-cuadrado. Para las variables tipo cuantitativo se ha asumido la normalidad ( $n > 30$ ) y se ha aplicado el test de la t de Student.

Para demostrar si el uso del sellante de fibrina disminuye el número de seromas y/o la cantidad de linfa drenada, así como el número de días que requieren las pacientes llevar drenajes, se ha empleado el test de la “t” de Student, aceptando que hay diferencias estadísticamente significativas si la “p” era menor a 0’05.

Se ha empleado el programa estadístico SPSS, versión 15.0.

## **V RESULTADOS**

*"Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender"*

Marie Curie

Se han reclutado 64 pacientes para el ensayo clínico, 32 pacientes en el grupo experimental, a las que se les rociaba el hueco axilar con el sellante de fibrina, y otras 32 en el control, que no recibieron ningún tratamiento adicional.

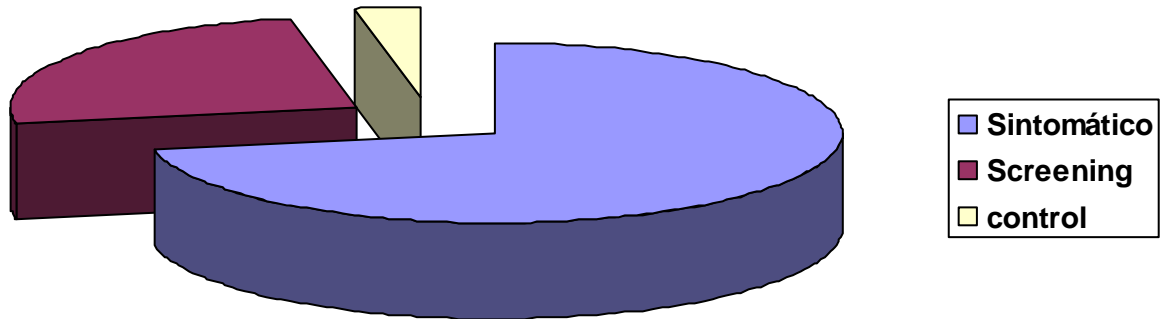
La distribución del número de enfermos intervenidos por año queda reflejada en la tabla 1.

**Tabla 1:** distribución del número de enfermos por año.

<b>Año</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>2007</b>	6	9'4	9'4
<b>2008</b>	35	55	64'4
<b>2009</b>	19	29'3	93'7
<b>2010</b>	4	6'3	100
<b>Total</b>	64	100	

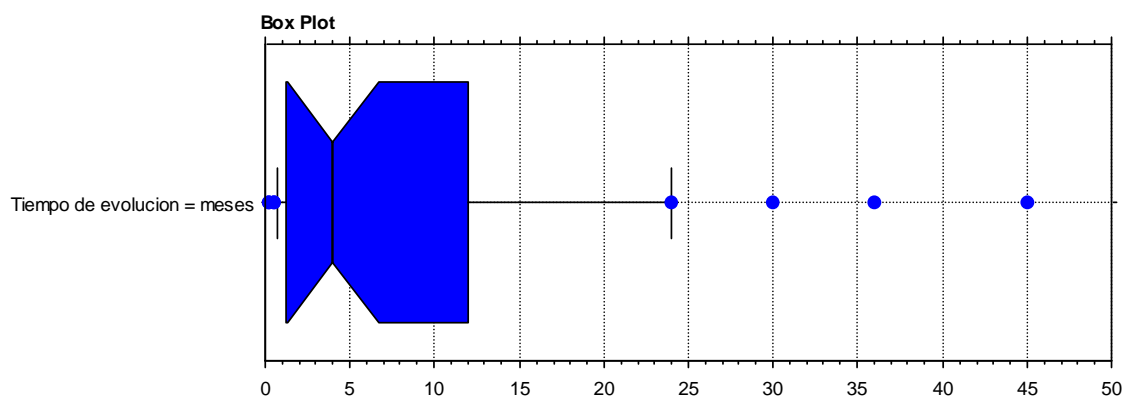
46 pacientes (72%) han sido diagnosticados tras acudir a la consulta por presentar sintomatología mamaria (tumor, dolor, retracción del pezón, telorrea...) 16 pacientes (25%) por las Unidades de Cribado para el cáncer mamario y 2 de ellas (3%) por el control contralateral tras cirugía oncológica mamaria previa.

**Gráfico 1:** diagrama circular del diagnóstico.



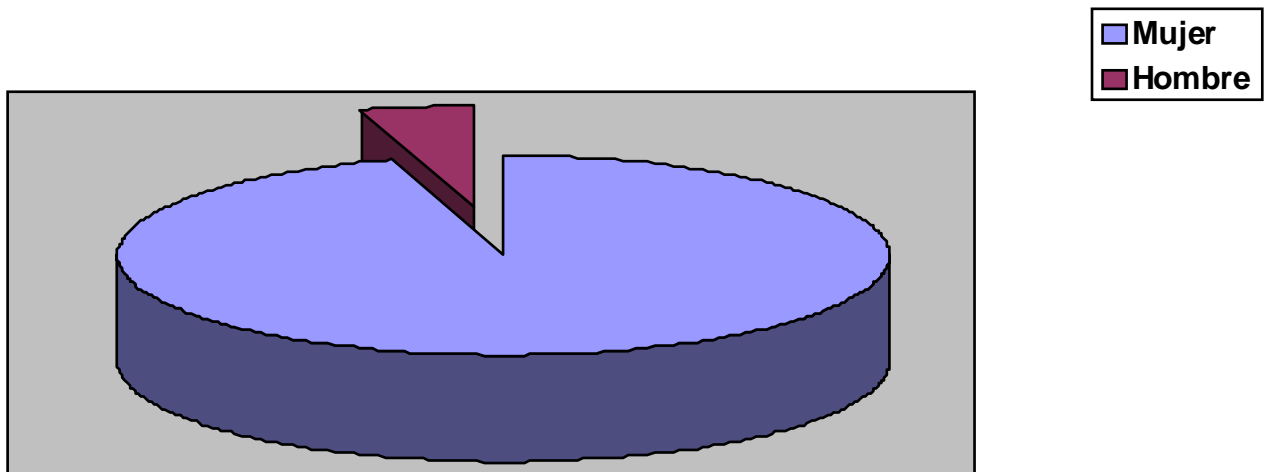
El tiempo mediano en consultar ha sido de 4 meses, con una media de 8'5 meses.

**Gráfico 2:** box Plot del tiempo de evolución en meses hasta llegar al diagnóstico.



3) La distribución por sexos ha sido de 61 mujeres y tres hombres. (Gráfico

**Gráfico 3:** diagrama circular de la distribución de los pacientes respecto al sexo.

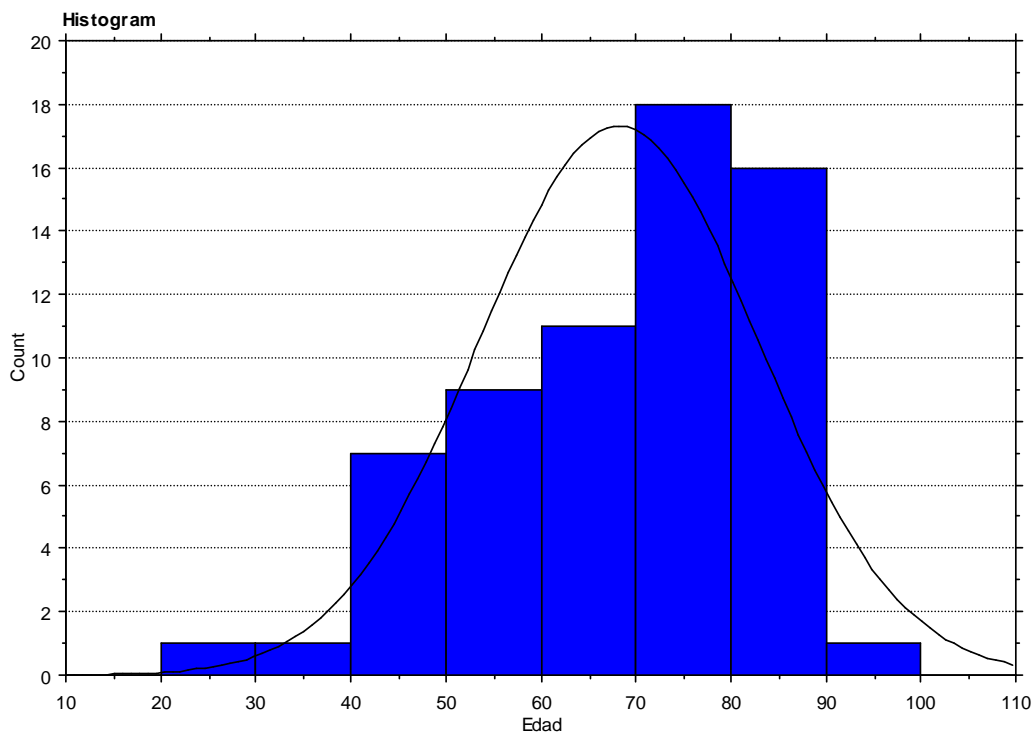


La edad media ha sido de 68'2 años, con un rango entre 29 y 91 años.

**Tabla 2:** datos descriptivos de la edad.

Edad		
N	Válidos	64
	Perdidos	0
Media		68'2
Mediana		71
Desviación típica		14'7
Mínimo		29
Máximo		91

**Gráfico 4:** histograma de la edad.



Teniendo en cuenta la lateralidad del tumor (mama derecha o mama izquierda), han habido 32 pacientes que han presentado el tumor en la mama derecha y otras 32 en la izquierda. (Tabla 3)

**Tabla 3:** lateralidad del tumor mamario.

	Pacientes	Porcentaje
<b>Derecho</b>	32	50
<b>Izquierdo</b>	32	50
<b>Total</b>	64	100

El mayor número de tumores se encuentra en cuadrantes superiores con un total 38 casos (59'4%), siendo el más frecuente el supero-externo (46'9%). (Tabla 4 y gráfico 5)

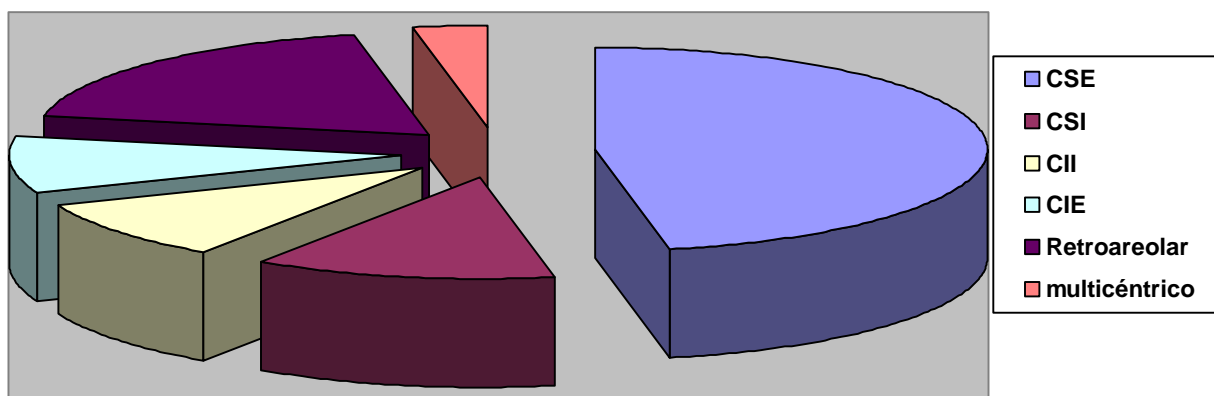


**Tabla 4:** localización tumoral.

	Pacientes	Porcentaje
<b>CSE</b>	30	46'9
<b>CSI</b>	8	12'5
<b>CII</b>	6	9'4
<b>CIE</b>	6	9'4
<b>Retroareolar</b>	12	18'8
<b>Multicéntrico</b>	2	3'1
<b>Total</b>	64	100

CSE: cuadrante superoexterno, CSI: cuadrante superinterno, CII: cuadrante inferointerno, CIE: cuadrante inferoexterno.

**Gráfico 5:** diagrama circular de la localización tumoral.

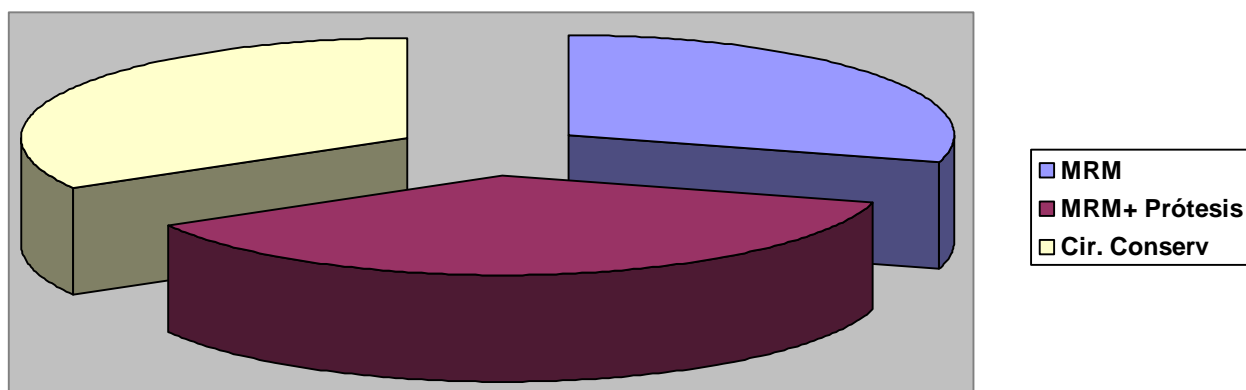


En cuanto al tipo de intervención se realizó mastectomía radical modificada (MRM) en un 52,5% de casos, MRM más prótesis expansor tipo Becker en 8 pacientes (12'5%) y cirugía conservadora (tumorectomía ampliada) en el 20'3% restante. En todos los casos se asoció linfadenectomía axilar. En la tabla 5 y el gráfico 6 vemos de forma esquemática la técnica quirúrgica empleada.

**Tabla 5:** técnica quirúrgica empleada.

	Pacientes	Porcentaje
<b>MRM</b>	43	67'2
<b>MRM+ prótesis expansor</b>	8	12'5
<b>Cir. Conservadora</b>	13	20'3
<b>Total</b>	64	100

**Gráfico 6:** diagrama circular de la técnica quirúrgica.

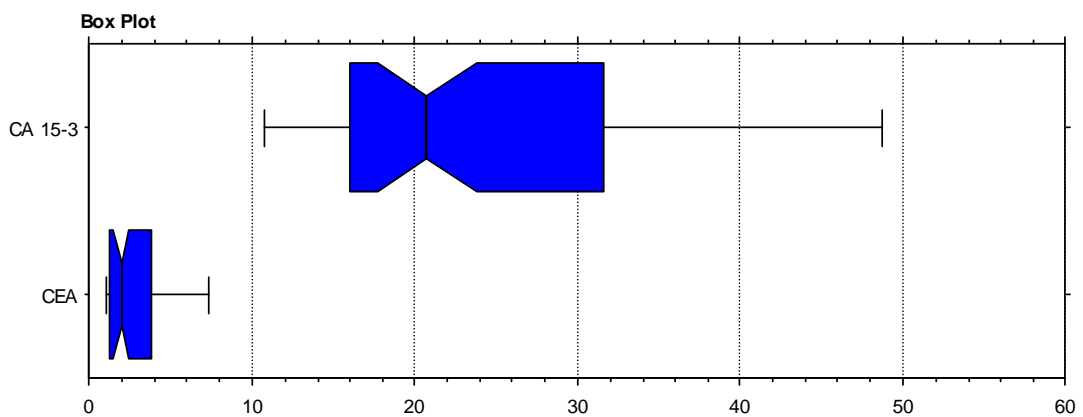


Una de las variables prequirúrgicas recogidas fueron los marcadores tumorales CEA y CA 15-3. En la siguiente tabla se sintetiza la estadística descriptiva de los mismos.

**Tabla 6:** datos descriptivos de marcadores tumorales prequirúrgicos.

	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Mínimo	Máximo	Perdidos
<b>CEA</b>	3'8	4'9	0'6	0'6	26'3	0
<b>CA 15-3</b>	46'8	117'3	14'7	7'2	746'7	0

**Gráfico 7:** box Plot de los marcadores tumorales.



Tras el análisis histológico de las tumoraciones (tabla 7) encontramos un claro predominio del carcinoma ductal infiltrante (CDI), que representa un 81,2% de los casos, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) en un 9'4% de los casos. Otros tipos histológicos encontrados son: adenocarcinoma (AC) (3'1%), carcinoma papilar (3'1%) carcinoma intraductal (1'6%) y coloide (1'6%).

**Tabla 7:** tipos histológicos.

Tipo histológico	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CDI	52	81'3	81'3	81'3
C. lobulillar	6	9'4	9'4	90'6
AC	2	3'1	3'1	93'8
C. Papilar	2	3'1	3'1	96'9
C. Intraductal	1	1'6	1'6	98'4
C. Coloide	1	1'6	1'6	100
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Según la clasificación TNM, el tamaño tumoral (T) se ha clasificado en 4 grupos, siendo el grupo más frecuente el T2 con el 48'4% de los pacientes, seguido de T1 con el 35'9%.(tabla 8)

**Tabla 8:** clasificación del tamaño tumoral (T).

T	Pacientes	Porcentaje	P. acumulado
1	23	35'9	35'9
2	31	48'4	84'4
3	9	14'1	98'4
4	1	1'6	100
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	

El estadio ganglionar se han clasificado igualmente según la clasificación TNM siendo más frecuente el no tener afectación ganglionar (42'2%) seguido de N1 (de 1 a 3 ganglios axilares afectos) en el 28'1% de los casos. (tablas 9 y 10)

**Tabla 9:** clasificación de la afectación ganglionar (N)

N	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	27	42'2	42'2
1	18	28'1	70'3
2	14	21'9	92'2
3	5	7'8	100
<b>Total</b>	64	100	

**Tabla 10:** análisis descriptivo de los ganglios aislados y afectados.

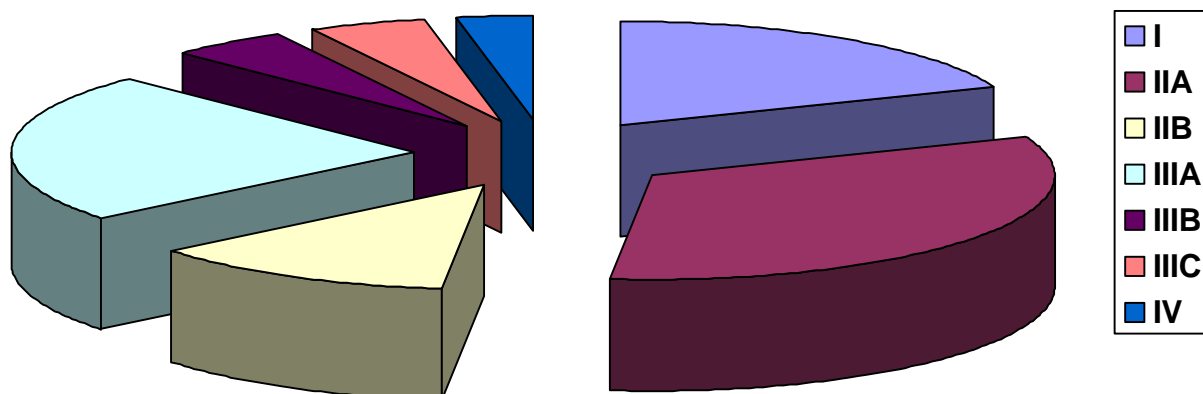
	Media	D Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Ganglios aislados</b>	17'58	5'806	8	29
<b>Ganglios afectados</b>	3'17	5'101	0	22

En base a la clasificación TNM ya mencionada, tras el estudio anatomopatológico pudimos distribuir los tumores en diferentes estadios (anexo III) En nuestro grupo de pacientes el más frecuente fue el IIA en el 32'8% de los casos, seguido del IIIA con el 23'4% (tabla 11 y gráfico 8).

**Tabla 11:** clasificación según el estadio tumoral (TNM)

Estadio tumoral	Pacientes	Porcentaje	P. Acumulado
I	12	18'8	18'8
IIA	21	32'8	51'6
IIB	8	12'5	64'1
IIIA	15	23'4	87'5
IIIB	3	4'7	92'2
IIIC	3	4'7	96'9
IV	2	3'1	100
<b>Total</b>	64	100	

**Gráfico 8:** diagrama circular del estadio tumoral según la clasificación TNM.



Se describe la proporción de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTneo), adyuvante (QTady), radioterapia (RT) y hormonoterapia (HT) de los pacientes. Los resultados quedan reflejados en la tabla 12.

**Tabla 12:** tratamiento oncológico complementario.

	QTneo	QTady	RT	HT
<b>Si</b>	5 (7'8%)	29 (45'3%)	20 (31'1%)	52 (81'3%)
<b>No</b>	59 (92'2%)	35 (54'7%)	44 (68'8%)	12 (18'8%)
<b>Total</b>	64 (100%)	64 (100%)	64 (100%)	64 (100%)

Tras la asignación aleatoria, 32 pacientes se adscribieron al grupo control y otros 32 al experimental, un total de 64 pacientes.

**Tabla 13:** grupo experimental y grupo control.

	Pacientes	Porcentaje
<b>Experimental</b>	32	50
<b>Control</b>	32	50
<b>Total</b>	64	100

Se realiza un análisis para comprar ambos grupos. En las variables cualitativas se emplea el test Chi-cuadrado (Chi-2) y para las variables cuantitativas la distribución “t” de Student.

Para que no haya más del 20% de las celdas con un número esperado inferior a 5 (exigencias de la aplicación del test Chi-2), se recodifica la variable estadio tumoral, agrupando T1 + T2 y T3 + T4. Lo mismo ocurre con la N (ganglios afectos) creándose dos grupos: N0 (ningún ganglio afecto) y otro grupo que engloba N1, N2 y N3.

Chi-2: no hay diferencias significativas entre ambos grupos respecto al sexo ( $p= 0'76$ ), Cirugía realizada ( $p= 0'351$ ) tamaño tumoral ( $p= 0'49$ ) y afectación ganglionar ( $p= 0'2$ )

“t”-Student: no hay diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la edad ( $p= 0'744$ ), número de ganglios aislados ( $p= 0'405$ ) y ganglios metastatizados ( $p= 0'513$ )

**Tabla 14:** variables recogidas en ambos grupos para demostrar su comparabilidad.

	Sellante Fibrina (n= 32)	Control (n= 32)	Test	P
<b>Sexo:</b>				
<b>Mujer</b>	32	29	Chi-2= 3'148	0'76
<b>Hombre</b>	0	3		
<b>Edad</b>	67'6+/-15'1	68'8+/-14'6	t-Student= 0'23	0'744
<b>Cirugía:</b>				
<b>Radical</b>	24	27	Chi-2= 0'869	0'351
<b>Conservadora</b>	8	5		
<b>T</b>				
<b>1 + 2</b>	28	26	Chi-2= 0'474	0'49
<b>3 + 4</b>	4	6		
<b>N:</b>				
<b>0</b>	16	11	Chi-2= 1'602	0'2
<b>1+2+3</b>	16	21		
<b>N aislados</b>	18'2+/-5'9	16'9+/-5'7	t-Student= 0'42	0'405
<b>N invadidos</b>	2'7+/-5'3	3'6+/-4'9	t-Student= 0'12	0'513

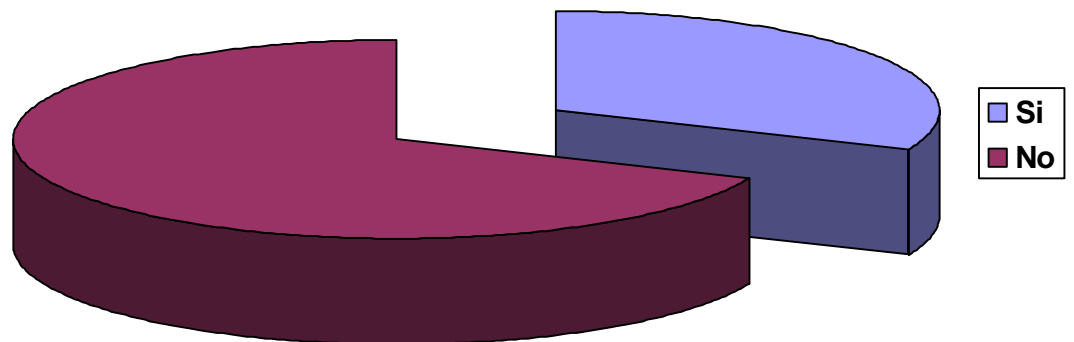
De los 64 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 20 fueron diagnosticados de seroma post-quirúrgico y tratados mediante punciones repetidas para extracción del líquido. De ellos, el 50% (10 pacientes) formaban parte del grupo experimental y el otro 50% del grupo control.



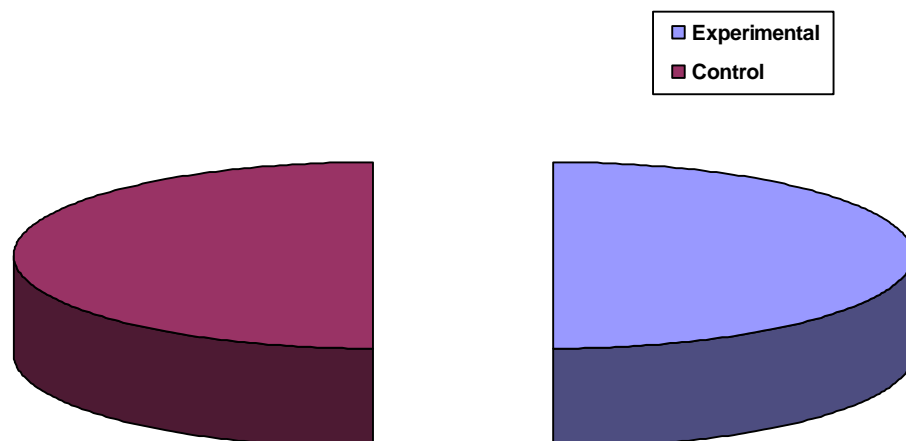
**Tabla 15:** análisis descriptivo de la formación de seroma.

Seroma	Pacientes	Porcentaje
Si	20	31'1
No	44	68'8
<b>Total</b>	64	100

**Gráfico 9:** diagrama circular de la formación de seroma.



**Gráfico 10:** diagrama circular de los pacientes con seroma del grupo experimental y del grupo control.



Hemos calculado el riesgo relativo de presentar seroma o no en función de la aplicación de sellante de fibrina o no aplicarlo.

**Tabla 16:** riesgo relativo.

	Seroma	No seroma	Total
Experimental	10	22	32
Control	10	22	32
Total	20	44	64

La fórmula del riesgo relativo es:

$$RR = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

Sustituyendo con nuestros datos tenemos el siguiente resultado:

$$RR = \frac{10 / (10+22)}{10 / (10+22)} = 1$$

---

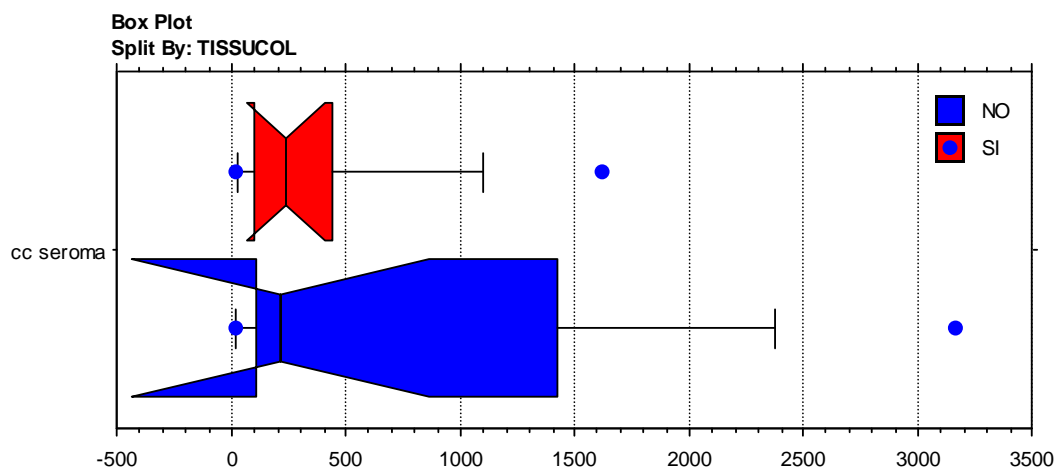
El intervalo de confianza está entre el 0'34 y el 2'88

Una de las variables estudiada es la cantidad total de seroma aspirado. El análisis descriptivo de dicha variable está esquematizado en la tabla 17 y el gráfico 11.

**Tabla 17:** análisis descriptivo de la cantidad de seroma aspirado.

	Media	Desviación estándar	Error estándar	Pacientes	Mínimo	Máximo
Seroma (cm <sup>3</sup> )	558'8	799'2	178'7	20	20	3170'0

**Gráfico 11:** box Plot de la cantidad de líquido aspirado en los pacientes con seroma: los de color rojo, el grupo experimental y los de color azul, el control.

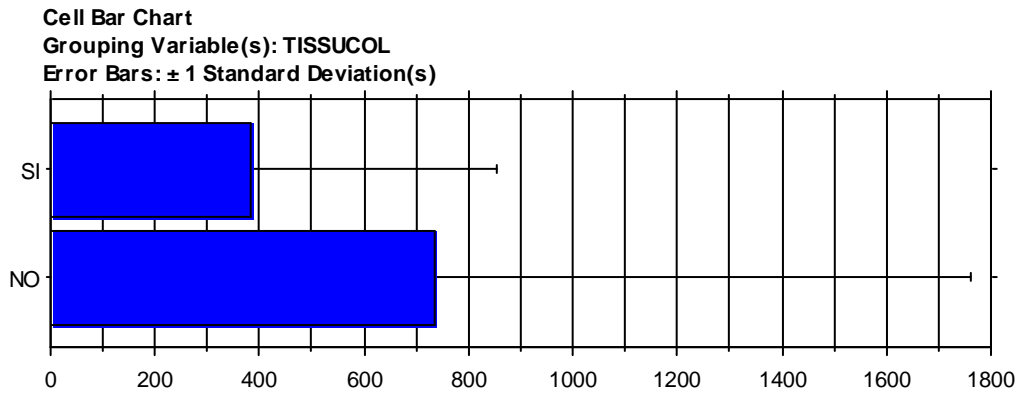


**Tabla 18:** análisis descriptivo de la cantidad de seroma aspirado en los pacientes del grupo experimental y el control.

	Pacientes	Media	Varianza	Desviación Estándar	Error Estándar
<b>Experimental</b>	10	381'5	223133'6	472'4	149'4
<b>Control</b>	10	736'0	1055532'2	1027'4	324'9

Se realiza una “t” de Student de la cantidad en centímetros cúbicos (cm<sup>3</sup>) del material drenado tras la cirugía oncológica de la mama, entre los grupos experimental y control, obteniendo un resultado de p= 0'334, que no permite rechazar la hipótesis nula, por lo que afirmamos que el sellante de fibrina NO reduce la cantidad total de seroma aspirado. A pesar de que la media de líquido drenado en el grupo experimental fue menor que el del grupo control (381'5 cm<sup>3</sup> vs 736'0 cm<sup>3</sup>) este dato puede ser explicado por el azar, debido a la gran dispersión de los datos, como se observa en el siguiente gráfico.

**Gráfico 12:** diagrama de barras entre la cantidad de seroma aspirado en el grupo experimental y el control.



**Tabla 19:** “t” de Student de la cantidad de líquido aspirado en pacientes con seroma.

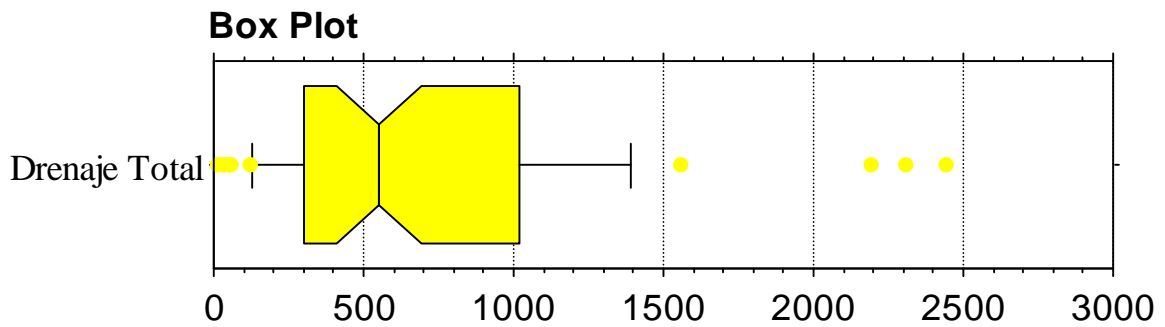
Valor t	P
0'991	0'334

Otra de las variables analizadas es la cantidad total de drenaje axilar tras la cirugía. Los resultados se ven reflejados en las tablas 20 y 21 y en los gráficos 13 y 14

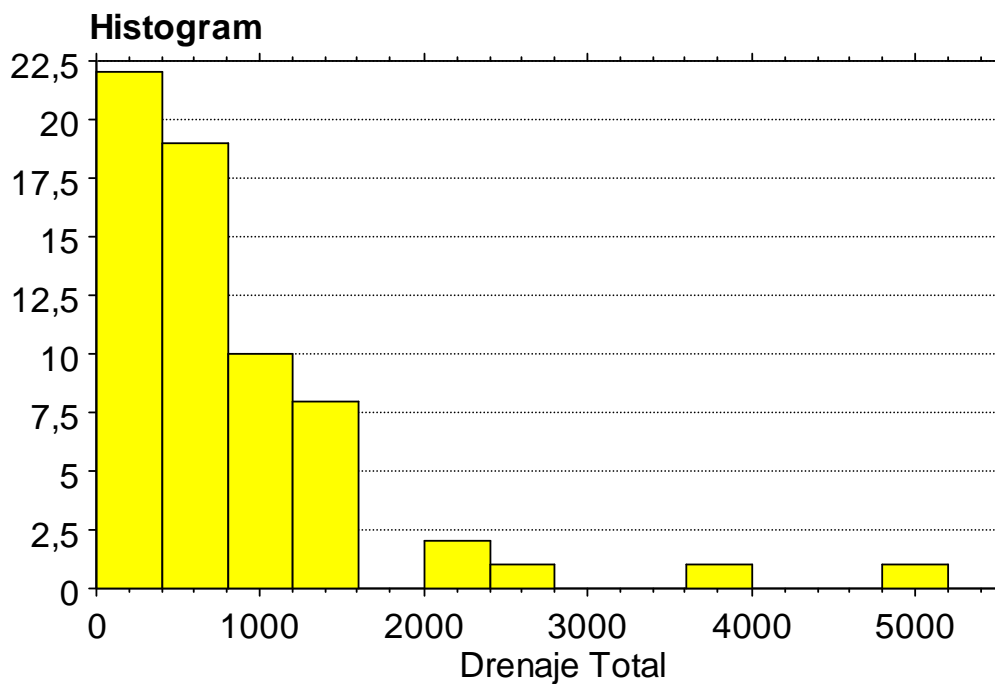
**Tabla 20:** análisis descriptivo de la cantidad de líquido drenado tras cirugía axilar por cáncer de mama en ambos grupos.

	Media	Desviación Estándar	Error estándar	Mínimo	Máximo	Perdidos
<b>Drenaje total (cm<sup>3</sup>)</b>	800'3	864'5	108'1	10	5145'0	0

**Gráfico 13:** box Plot del drenaje total



**Gráfico 14:** histograma del drenaje total.



**Tabla 21:** estadística descriptiva de la cantidad total de drenaje (cm<sup>3</sup>) para los grupos experimental y control.

	Pacientes	Media	Varianza	Desviación Estándar	Error Estándar
<b>Experimental</b>	32	743'3	567787'1	753'5	133'2
<b>Control</b>	32	857'3	944445'1	971'8	171'8

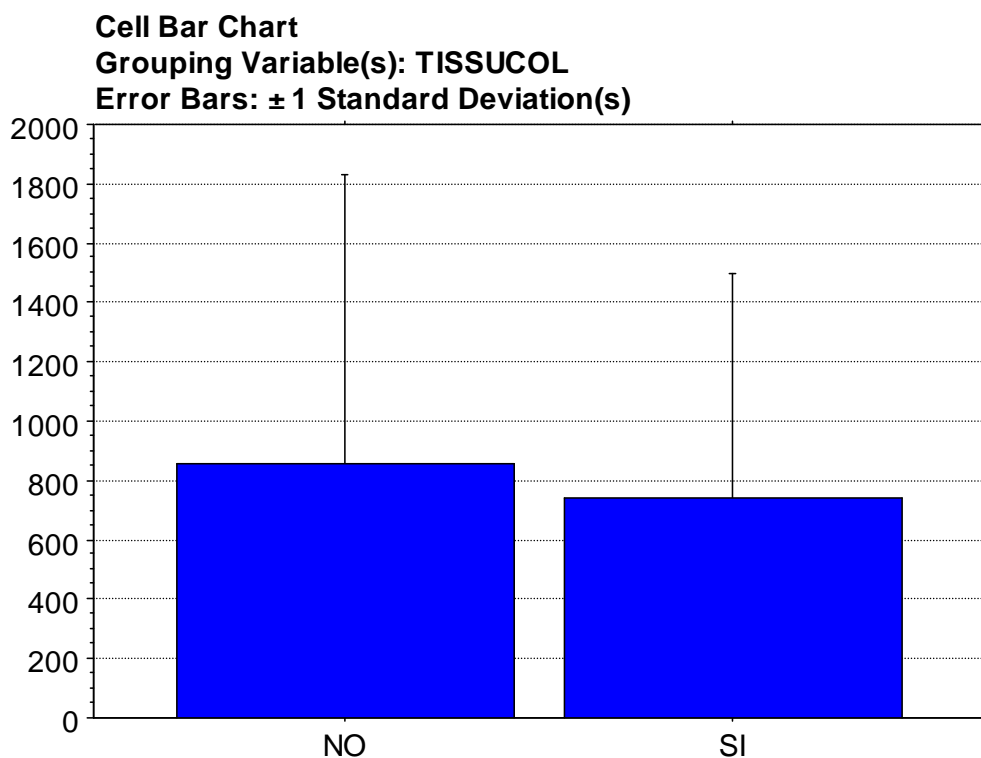
Se realiza un análisis estadístico con “t” de Student para analizar si existen diferencias respecto al drenaje total y al uso o no de sellante de fibrina no obteniendo diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0'524$ ). A pesar de que en el grupo experimental la cantidad de drenaje es levemente inferior, esta diferencia puede ser debida al azar, por lo que no se puede afirmar que el uso del producto disminuya la cantidad de drenaje tras la linfadenectomía axilar. Resultados reflejados en la tabla 21 y el gráfico 13.

**Tabla 22:** t de Student para la cantidad total de drenaje (cm<sup>3</sup>) del grupo experimental y control.

Valor t	Valor P
-0'525	0'524

Las diferencias encontradas, no son significativas ( $p= 0,524$ ).

**Gráfico 15:** diagrama de barras de la cantidad de drenaje total en el grupo experimental (Sí) y control (No).

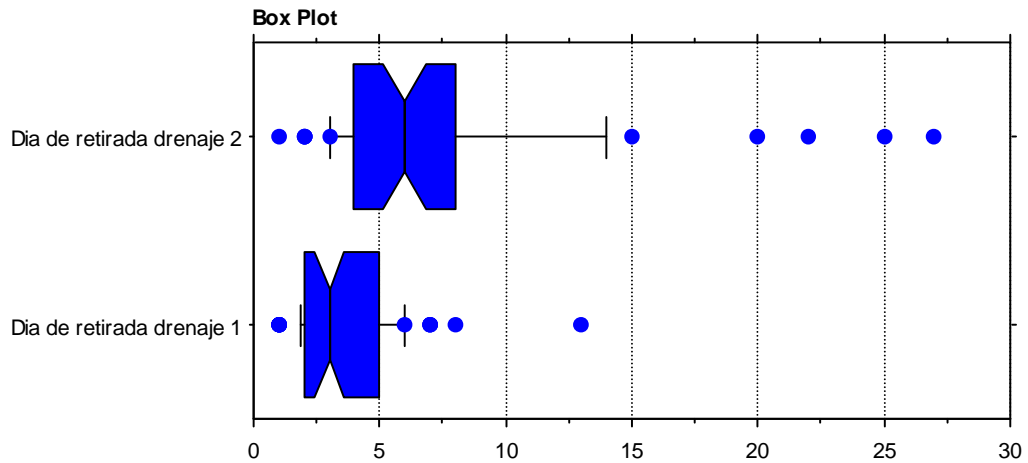


Otra variable analizada es el tiempo necesario para la retirada de los drenajes. Hemos calculado los días que transcurrieron hasta la retirada de los drenajes y queda reflejado en la tabla 23 y el gráfico 16.

**Tabla 23:** estadística descriptiva de la retirada del primer drenaje y del segundo.

	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Pacientes	Mínimo	Máximo	Perdidos
<b>1er D</b>	3'5	2'1	0'3	64	1	13	0
<b>2º D</b>	7'6	5'5	0'7	55	1	27	9

**Gráfico 16:** box Plot de los días para la retirada del primer y segundo drenaje.



Se realiza nuevamente un análisis mediante “t” de Student sobre el día de retirada del segundo drenaje comparando el grupo experimental y el control sin obtener diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0'943$ )

**Tabla 24:** “t” de Student para el día de retirada del segundo drenaje.

Valor t	Valor P
0'212	0'943

Respecto a otra de las variables del estudio, la estancia hospitalaria, la media de los pacientes a los que se les administro el sellante de fibrina fue de 4'25 días respecto a 5'03 días que permanecieron ingresados los del grupo control.



**Tabla 25:** estadísticos descriptivos en referencia a la estancia postoperatoria.

	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
<b>Experimental</b>	4'2	2'57	1	9
<b>Control</b>	5'0	4'68	1	28

Se realiza el test t- Student donde no se objetivan diferencias estadísticamente significativas respecto a la estancia postoperatoria, con una p de 0'388.

Se realiza una tabla comparativa de ambos grupos (experimental y control) con las variables analizadas en el estudio: drenaje total (cm<sup>3</sup>), retirada del primer drenaje (días), retirada del segundo drenaje (días), formación de seroma y cantidad total de seroma extraído (cm<sup>3</sup>)

**Tabla 26:** Comparación de grupos. Variables principales del estudio:

		Sellante (32)		Control (32)		Test	P
		+/- DS		+/- DS			
<b>Cantidad total drenaje (cm<sup>3</sup>)</b>		743'3	+/-	857'34	+/-	t-Student= -0'5	0'601852
		753'5		971'8			4
<b>Seroma:</b>						Chi-2= 0'000	1'0
<b>Sí</b>		10		10			
<b>...No</b>		22		22			
<b>Cantidad de seroma total (cm<sup>3</sup>)</b>		381'5+/-472'4		736+/-1027		t-Student= -	0'334
						0'991	
<b>Día retirada 1er drenaje</b>		3'5+/- 2'4		3'5 +/- 1'8		t-Student=	0'951
						0'000	
<b>Día retirada 2º drenaje</b>		7'7 +/- 5,8		7'4 +/- 5,3		t-Student=	0'943
						0'21	
<b>Estancia postoperatoria</b>		4'25+/-2'58		5'03+/- 4'68		t-Student= -	0'412
						0'826	



## **VI DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

*“La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda”*

Voltaire.

**Un ensayo clínico** es un estudio prospectivo que intenta comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones, versus un control. Las ventajas de los ensayos clínicos controlados son:

- Son experimentos controlados: el investigador diseña un protocolo de investigación en el que define mecanismos de control que operarán antes y durante el desarrollo de la fase experimental con objeto de cautelar la seguridad del sujeto de experimentación,
- Son estudios prospectivos: su ejecución ocurre a lo largo de un período de tiempo definido por el investigador quién participa desde el comienzo, manipulando la variable independiente, hasta el final del experimento, analizando la ocurrencia de la variable dependiente.
- Rigor para establecer causa: el ensayo clínico controlado es el único diseño de investigación capaz de comprobar hipótesis causales.
- Prueba de efectividad, eficacia y equivalencia: el diseño experimental permite caracterizar la naturaleza profiláctica o terapéutica de diferentes investigaciones médicas.
- Examina efectos adversos: el desarrollo de un estudio experimental permite conocer y cuantificar la aparición de efectos colaterales indeseados a consecuencia de la intervención en estudio.

Las desventajas de los ensayos clínicos controlados son:

- Complejidad: la posibilidad de manipular la variable independiente, determinar causalidad y experimentar en seres humanos, confiere a los ensayos clínicos un alto grado de complejidad.
- Costo: la naturaleza de los estudios clínicos experimentales exige el uso de productos biológicos, farmacológicos o procedimientos terapéuticos y de control y monitorización no exentos de costo.

Dadas las características expuestas creo que, para dar respuesta a mi hipótesis de si el sellante de fibrina administrado en el lecho axilar tras la LA por cáncer de mama reduce los seromas y la cantidad de líquido drenado, el mejor estudio es el realizado: un ensayo clínico pragmático.

Respecto al cálculo del tamaño muestral, viene avalado por el estudio de Cipolla et al<sup>24</sup> (2010) que es el de mayor tamaño muestral (160 pacientes, 80 en cada brazo)

En nuestro estudio, en 27 casos, la linfadenectomía axilar no demostró ningún ganglio afecto. Esto es debido, como ya he comentado en el apartado de material y métodos a que se comenzó el estudio durante el período de validación de la BSGC y, para dicha validación, se tenía que localizar el GC y acto seguido, realizar la LA. Las pacientes están distribuidas de forma similar en ambos grupos (16 en el grupo experimental y 11 en el control). En todo caso, cabría esperar un sesgo de aumento de la linforragia en el grupo experimental (16 vs 11) ya que, como se ha visto en algún estudio, aquellas pacientes con afectación ganglionar extensa, presentan más seromas y una linforragia más importante, pero este riesgo no se ha producido, siendo la media del drenaje total incluso mayor que en otros estudios.

## **CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS**

El diagnóstico de seroma (una de las variables del estudio que recogen los objetivos) era clínico, pero siempre ha sido realizado por el mismo cirujano y se confirmaba su sospecha al puncionarlo y evacuarlo. En este aspecto el sesgo de clasificación está controlado.

La cantidad de drenaje diario era cuantificado por las enfermeras del turno de mañana a la misma hora, habiendo sido adiestradas previamente. Las pacientes eran dadas de alta con anterioridad a la retirada de los drenajes, instruyendo a un familiar que se encargaba de vaciar los drenajes y anotar la cantidad total en un formulario que le era facilitado al alta.

Tras estas precisiones podemos afirmar que no hemos encontrado problemas en la investigación que pudieran alterar los resultados, ya que se siguió un riguroso protocolo de actuación, los resultados son creíbles, ha habido un buen control de la calidad de los datos y no ha habido sesgos, por lo que podemos afirmar que existe una buena validez interna.

Nuestros resultados son aplicables a la población general, de la que procede la muestra, que no fue configurada con ningún criterio restrictivo de selección, por lo que también esperamos validez externa.

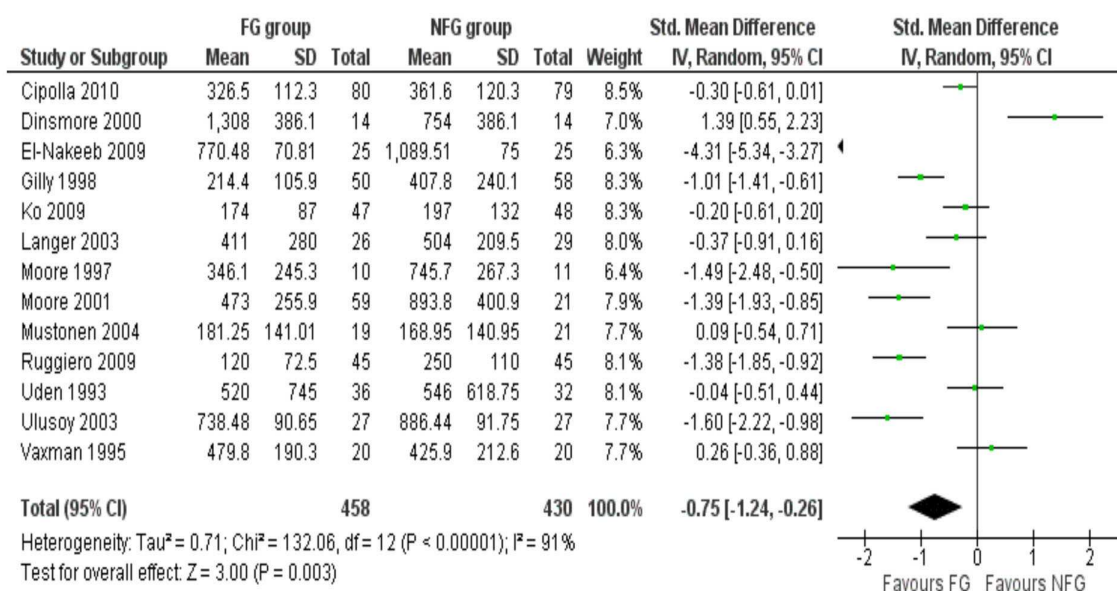
Tal y como comento en el apartado de resultados, se realiza la estadística inferencial para comparar ambos grupos. Respecto a la edad, sexo, tamaño tumoral (T), ganglios aislados y ganglios metastatizados (N) y cirugía realizada (radical o conservadora) no existen diferencias estadísticamente significativas, con lo que ambos grupos son de características similares. Así, las diferencias que pudieran encontrarse tras la aplicación del sellante de fibrina se deberían al estímulo experimental y no a otra causa. (tabla 14 de resultados, página 53)

Según nuestros resultados, la cantidad total de drenaje en el grupo experimental es ligeramente inferior al del grupo control, al igual que la cantidad total de seroma aspirado. Posiblemente estas diferencias a favor del grupo experimental sean debidas al empleo del sellante de fibrina pero sin presentar significación estadística.

Se presentó el seroma en el mismo número de pacientes en el grupo experimental que en el control (10 pacientes, el 31%).

Tanto el tiempo hasta retirar el primer drenaje como el segundo fueron similares (3 y 7 días respectivamente), pero esta diferencia se debe al azar, no es significativa desde el punto de vista estadístico.

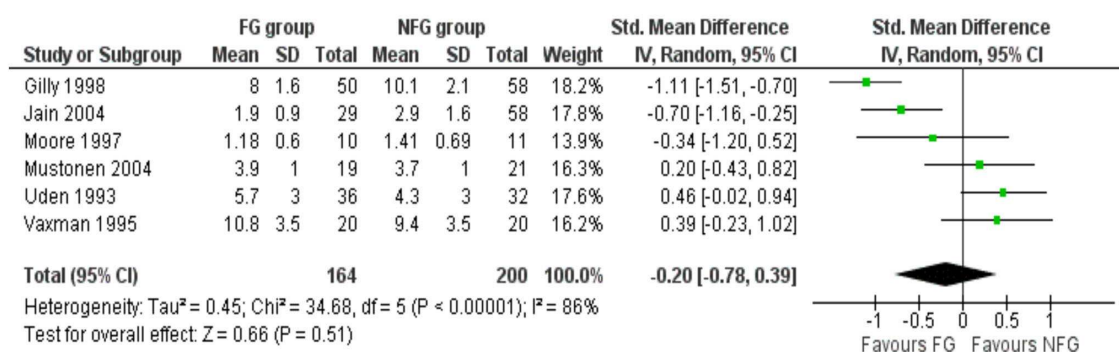
La cantidad de líquido aspirado por punción en las pacientes que presentan seroma, es superior en el grupo control (media= 736 cm<sup>3</sup> en el grupo control vs 381'5 cm<sup>3</sup> en el experimental). Estos datos, como el resto, no tienen significación estadística. Sin embargo, sí se observa un distinto comportamiento de los grupos: el experimental es más homogéneo y predecible, con menor dispersión de los datos, mientras el control es más heterogéneo e impredecible, con mucha mayor dispersión de los datos. El efecto de cierta tendencia no significativa a la disminución del líquido drenado en los pacientes en los que se ha empleado el sellante de fibrina se ha objetivado en otros trabajos, como el de Mustonen et al<sup>101</sup>, Vaxman et al<sup>102</sup> y Ulusoy et al<sup>106</sup>.



**Figura 1:** Gráfico tipo forest plot para el volumen total de seroma aspirado, intervalo de confianza (CI) según los diferentes estudios publicado en el meta-análisis de Sajid et al<sup>109</sup>.



Respecto a la estancia hospitalaria, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas pero cabe decir que a nuestras pacientes se les daba el alta antes de retirar los drenajes, así que una permanencia prolongada de los mismos no influía en esta variable. Esta no es una variable recogida por muchos autores. Se reporta en 6 trabajos con un total de 464 pacientes, de los que 164 se encontraban en el grupo del sellante de fibrina. Uden et al<sup>104</sup> afirma que el empleo de sellante de fibrina no disminuye la estancia hospitalaria sino, al contrario, la incrementa. Moore et al<sup>93</sup> repuntan una disminución de la estancia hospitalaria pero sin significación estadística. Gilly et al<sup>92</sup> sí que objetiva una disminución de la estancia hospitalaria con significación estadística. Mustonen et al<sup>101</sup> no objetivan diferencias al respecto. El sellante de fibrina no parece tener un impacto significativo en la duración de la estancia hospitalaria, con una diferencia de la media estandarizada de -0'20 días y un intervalo de confianza del 95% de -0'23-1'02.



**Figura 2:** gráfico tipo forest plot respecto a la estancia hospitalaria según el meta-análisis de Sajid et al<sup>109</sup>.

Puesto que los primeros trabajos que emplean el sellante de fibrina tras la mastectomía para disminuir la formación de seroma en modelos animales datan de 1996<sup>110</sup>, se tiene una gran experiencia en esta práctica en la cirugía mamaria y axilar.

Revisando la literatura al respecto existen 17 trabajos que realizan un ensayo clínico (tabla 1, página 21), con más o menos pacientes (el que menos el de Moore et al<sup>93</sup> con 10 pacientes en el grupo control y 11 en el experimental, y el que más el de Cipolla et al<sup>32</sup> con 80 pacientes en cada grupo), el más antiguo es el de Uden et al<sup>104</sup> de 1993 y el más moderno el de Miri Bonjar et al<sup>42</sup> del 2012.

Todos ellos emplean el sellante de fibrina tras la cirugía de la mama, tanto radical como conservadora, pero en todos se realiza LA con o sin BSGC previa.

Existen dos trabajos que se preguntan si la no colocación de drenajes repercutirá en la formación de seromas, volumen de seroma aspirado y la estancia hospitalaria. Jain et al<sup>86</sup> concluye que el colocarlos se asocia con una estancia postoperatoria más prolongada y se presenta una incidencia de seroma similar. También postula que es preferible el uso del sellante de fibrina a la colocación de drenaje axilar en las pacientes sometidas a mastectomía radical modificada. En el trabajo de Johnson et al<sup>98</sup> se objetiva una menor formación de seroma en las pacientes con sellante de fibrina sólo versus a las pacientes que se les ha dejado un drenaje convencional. Eso sí, los volúmenes de seroma aspirado fueron mayores en las pacientes tratadas con el sellante de fibrina.

La cantidad de sellante de fibrina a aplicar es variable, aunque la mayoría administran 2 ml. Hay estudios, como el de Ulusoy et al<sup>106</sup> que emplea 4 ml. El de Vaxman et al<sup>102</sup> emplean 5 ml. El de Moore et al<sup>85</sup> emplean 4, 8 ó 16 ml. Ruggiero et al<sup>20</sup> emplea 2 ml en el lecho, otros 2 en la axila y además, añade un parche de colágeno en la fosa axilar. Segura et al<sup>78</sup> emplea 10 ml, Dinsmore et al<sup>108</sup> 15 ml y Moore et al<sup>93</sup>, 20 ml. La dosis de sellante de fibrina no parece tener relación con los resultados obtenidos<sup>30</sup>.

Los resultados son dispares, en el trabajo de Langer et al<sup>65</sup>, Moore et al<sup>85, 93</sup>, Segura et al<sup>78</sup>, y Ko et al<sup>105</sup>, el empleo del sellante de fibrina disminuye la cantidad total de drenaje y los días hasta la retirada de los drenajes. Los trabajos de Jain et al<sup>86</sup>, Ruggiero et al<sup>20</sup>, Segura et al<sup>78</sup> y Gilly et al<sup>92</sup> sí que han demostrado que disminuyen la formación de seromas. En cambio, en los trabajos de Ulusoy et al<sup>106</sup>, Johnson et al<sup>98</sup>, Cipolla et al<sup>32</sup> y Miri Bonjar et al<sup>42</sup> no se objetivan beneficios significativos en la reducción del drenaje total, en los días que se precisan hasta retirar los drenajes ni en la formación de seromas, este último dato también es confirmado en el trabajo de Uden et al<sup>104</sup>. Incluso alguno de ellos comunica que no puede sustituir el instilar el sellante de fibrina a la colocación de drenajes. Dinsmore et al<sup>108</sup> concluye que el uso del sellante de fibrina incrementa el drenaje total, los días hasta retirar los drenajes y las complicaciones. La disparidad de resultados se da incluso en diferentes trabajos del mismo autor. Ruggiero et al<sup>20</sup> en 2007 concluyó uno diciendo que el sellante de fibrina podía ser útil par disminuir la formación de seromas, la magnitud y la formación del mismo, en cambio el mismo autor pero en 2009<sup>97</sup> afirmó que el sellante de fibrina no previene la formación de seroma pero sí el número de punciones y la cantidad de líquido evacuado cuando ya se ha formado el seroma

El riesgo relativo es el cociente entre el riesgo de presentar seroma en las pacientes del grupo experimental y el grupo control. Si éste es mayor de uno, significa que existe una asociación positiva, es decir, que existe una asociación entre el uso del sellante de fibrina y la formación de seroma. Si el riesgo relativo es igual a uno, no existe asociación, ni positiva ni negativa. Si el riesgo relativo es inferior a uno, lo que sucede es que el uso del sellante de fibrina, protege de la formación de seroma.

Nuestro riesgo relativo es 1, con lo que no existe asociación entre el uso del sellante de fibrina o no y la formación de seroma. Hay trabajos, como el de Gilly et al<sup>92</sup>, Langer et al<sup>65</sup>, Uden et al<sup>104</sup>, Dinsmore et al<sup>108</sup> que el riesgo relativo es mayor de uno, con lo que el uso del sellante de fibrina incrementaría la formación de seroma. En cambio, otros trabajos como el de Segura et al<sup>78</sup>, Ko et al<sup>105</sup>, Moore et al<sup>85</sup>, Mustonen et al<sup>101</sup> y Jain et al<sup>86</sup>, que el riesgo relativo es

inferior a uno, por lo que el uso del sellante de fibrina protege de la formación del seroma.

El intervalo de confianza es la expresión de lo que la variabilidad debida al azar puede hacer oscilar el valor del Riesgo Relativo en la población real y es inversamente proporcional al tamaño muestral. Independientemente de si el riesgo relativo muestra beneficio o daño, debemos verificar si alguno de los extremos del intervalo de confianza pasa sobre la línea de no efecto, es decir, del 1. Si es así, existe la posibilidad de que el valor real corresponda al no efecto o incluso tenga un efecto opuesto al esperado. En este caso, no existiría diferencia estadísticamente significativa entre aplicar o no el sellante de fibrina para el 95%. En todos los casos el 1 está englobado en el intervalo de confianza.

Como muestra el gráfico siguiente, los resultados de nuestro estudio son coincidentes con el estimador combinado de riesgo del meta-análisis de de Sajid et al<sup>109</sup>

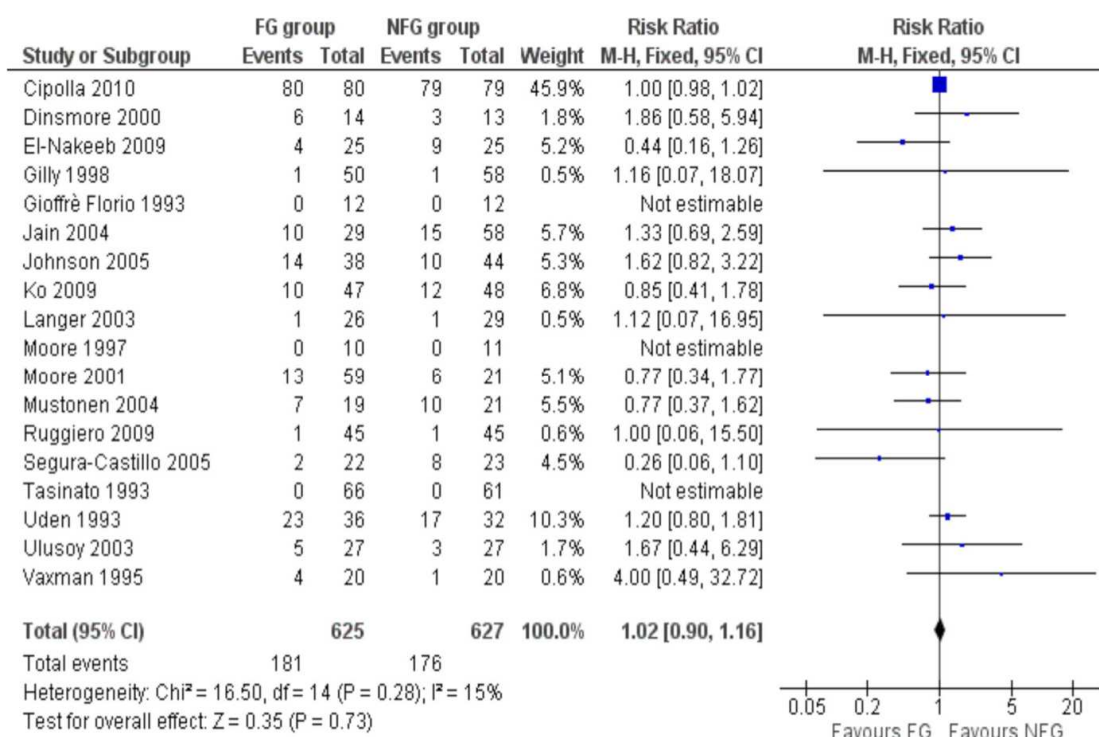


Gráfico 3: tipo forest Plot de la incidencia de seromas y riesgo relativo (con IC del 95%) de los pacientes después de la instilación del sellante de fibrina (FG) y del grupo control (NFG) extraído del metanálisis de Sajid et al<sup>109</sup>.

Hay dos motivos fundamentales por los que existe tanta disparidad de resultados. El primero es por la falta de consenso en la definición de seroma. La mayoría de artículos describen el seroma como una colección palpable de líquido debajo de la herida, sin embargo, algunos estudios han estipulado que el seroma está presente sólo cuando requiere múltiples punciones evacuadoras o se alcanza un mínimo volumen aspirado<sup>111</sup>. El segundo, donde alguno de los autores detectan seromas de forma clínica, palpándolos por debajo de la herida, otros emplean la ecografía para cuantificar con precisión la presencia de seroma, lo que implica la detección de acúmulo de líquido de forma subclínica, es decir, su sobrediagnóstico<sup>30</sup>.

La variabilidad de los resultados también puede explicarse por las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos analizados<sup>109</sup>.

Una consideración adicional es la posibilidad del sesgo de publicación, donde estudios positivos tienen más probabilidades de ser publicados que los estudios negativos.

Existen tres metanálisis al respecto: el realizado por Carless et al<sup>30</sup>, el de van Bommel et al<sup>77</sup> y el de Sajid et al<sup>109</sup>. Los tres concluyen que no hay evidencia de que el sellante de fibrina empleado tras la disección axilar por cáncer de mama prevenga el seroma o reduzca el drenaje postoperatorio. También comentan que la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos es pobre.

El objetivo principal del estudio, demostrar que el empleo del sellante de fibrina tras la LA por neoplasia de mama disminuya el drenaje linfático, la formación de seromas y los días necesarios hasta la retirada del drenaje, no se ha cumplido, en concordancia con algunos de los estudios más significativos que hay sobre el tema en la bibliografía.

Bajo nuestro punto de vista, la correcta técnica quirúrgica y la infiltración metastásica de los ganglios son los factores que más influyen en la producción de drenaje linfático y seromas. Si bien, el empleo del sellante de fibrina puede disminuir la cantidad de líquido drenado aunque no de forma significativa, ya que el espacio muerto tras la LA y, sobre todo, tras la mastectomía radical modificada, parece ser demasiado amplio como para garantizar la hermeticidad de los tejidos, disminuyendo al máximo el riesgo de producir linforrea.



## **VII CONCLUSIONES**

*“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”*

Miguel de Unamuno.



1.- El uso de un sellante de fibrina no reduce de forma significativa el drenaje linfático tras la linfadenectomía axilar, el tiempo hasta retirar los drenajes, ni la formación de seromas.

2.- El uso de un sellante de fibrina no reduce los días de hospitalización tras la linfadenectomía axilar, en pacientes con carcinoma de mama.

3.- El empleo del sellante de fibrina no sustituye a la colocación de drenajes tras la cirugía de la mama cuando se realiza linfadenectoma axilar.

## **VIII BIBLIOGRAFÍA**

*“Al verme de mis libros rodeado, no envidio más riqueza, ni otro estado”*

Salvador Alvarado

- 1.- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16: 481-488, 2005.
- 2.- Tebé C, Márquez-Calderón S, Benítez JR, Sánchez-Lanuza M, Fernández R, Aguado MJ, et al. Estado actual de la cirugía oncológica de mama en Andalucía y Cataluña. *Cir Esp.* 2009;86(6):369-377.
- 3.- Viana Zulaica C. Guía de práctica clínica del cáncer de mama. *Guías Clínicas* 2007; 7 (36)
- 4.- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 feb 9;305(6) :369-75.
- 5.- Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 20:497-555.
- 6.- Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher E. Findings from NSABP Protocol No. B-04. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 48:1863-1872, 1981.
- 7.- Veronesi U. conservative treatment of breast cancer: a trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *World J. Surg.* 1,324-326, 1977.
- 8.- Veronesi U, Vecchio M, Greco M, Luini A, Muscolino G, Rasponi A et al. Conservative treatment for breast cancer of limited extent. Results of a randomized trial. *Isr J. med Sci* 17:928-931, 1981.
- 9.- Oncoguía del cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana , 2005 ISBN: 84-482-4236-X.
- 10.- Sierra García A, Fernández Ferrero FE. La cirugía conservadora del cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos. *Cirugía de la mama.* Arán ediciones. 2006:362-364
- 11.- Del Val Gil JM. Mastectomías: indicaciones y aspectos técnicos. *Cirugía de la mama.* Arán ediciones 2006:368-372
- 12.- Olson JA, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel

nodes: results from american college of surgeons oncology group trials Z0010 and Z0011. J clin Oncol 2008 Jul 20;26(21):3530-5.

13.- Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American college of surgeons oncology group trial Z0011. J Clin Oncol 2007 Aug 20;25(24):3657-63. Epub 2007 May 7.

14.- Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4312-21.

15.- Samphao S, Eremin J, El-Sheemy M, eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. Ann Surg Oncol. 2008 may;15(5):1282-96.

16.- Acea Nebril B. Linfadenectomía y biopsia del ganglio centinela. In: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Cirugía de la mama. Arán ediciones. 2006: 375-398.

17.- Manchon P, Borràs JM, Ferro T, espinàs JA. Breast cancer oncoguia. Clin Transl Oncol (2010) 12:13-137.

18.- Kaufmann M, Morrow M, Von Minckwitz G, Harrys JR. Locoregional treatment of primary breast cancer. Cancer March 1, 2010.

19.- Giuliano AE, Morrow M. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer?. Clin Exp Metastasis (2012) 29:687-692.

20.- Ruggiero R, Procaccini E, Piazza P, Décimo G, Iovino F, Antoniol G et al. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer. The American journal of Surgery, Vol 196, No 2, August 2008.

21.- Piñero Madrona A, Iliana Moreno J, Galindo Fernández P, Canteras Jordana M, Castellanos Escrig G, Robles Campos R et al. El desarrollo de seroma poslinfadenectomía axilar por cáncer de mama y su relación con determinados parámetros del drenaje aspirativo. Cir Esp. 2001;70:147-151.

22.- Kell M, Burke J, Barry M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat (2010) Apr; 120(2):441-447.

- 23.- Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Basile U; Orlando G, Pedullà G et al. Usefulness of Harmonic Focus Turing axillary lymph node dissection: a prospective study. *Sur innov.* 2011 Sep;18(3):231-4
- 24.- Kootstra J, Hoekstra-Weebers J, Rietman H, Vries J, Baas P, Geertzen J et al. Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in stage I/II breast cancer patients: A prospective longitudinal study. *Ann Surg Oncol.* 2008 Sept;15(9):2533-41.
- 25.- Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bolmand S, Friis E, Holtveg H et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast.* 2008 Apr;17(2):138-47.
- 26.- Crane-Okada R, Wascher R, Elashoff D, Giuliano A. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008 Jul; 15(7):1996-2005.
- 27.- Kootstra J, Hoekstra-Weebers J, Rietman J, Vries J, Baas P, Geertzen J et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:2384-2394.
- 28.- Akinci M, Cetin B, Aslan S, Kulacoglu H. Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection. *Acta Chir Belg* 2009, 109,000.000
- 29.- Kuroi K, Shiroshita T, Oikawa T. Seroma after breast surgery: a challenge over the centuries. *Res. Adv. In cancer* 6, 2006.
- 30.- Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93:810-819.
- 31.- Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J. Surg.* 2006;76:1088-1095.
- 32.- Cipolla C, Fricano S, Vieni S, Graceffa G, Licari G, Torcivia A et al. Does the use of fibrin glue prevent seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer? A prospective randomized trial in 159 patients. *J Surg Oncol.* 2010 Jun 1;101(7):600-3.

- 33.- Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1959-1972
- 34.- Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall JW. Intraoperative application of fibrin sealant does not reduce the duration of closed suction drainage following radical axillary lymph node dissection in melanoma patients: a prospective randomized trial in 58 patients. *World J Surg* (2008) 32:1450-1455
- 35.- McLaughlin A, Wright M, Morris K, Giron G, Sampson M, Brockway J et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008 nov 10;26(32):5213-9.
- 36.- Yen T, Fan X, Sparapani R, Laud P, Walker A, Nattinger A. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older breast cancer women. *Ann Surg Oncol*. 2009 April; 16(4): 979-988.
- 37.- Fu M, Chen C, Haber J, Guth A, Axelrod D. The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1847-1853.
- 38.- Bennet Britton TM, Purushotham AD. Understanding breast cancer-related lymphoedema. *Surgeon*, 1 apr 2009, pp.120-24.
- 39.- Mak SS, Yeo W, Lee YM Tse SM, Ho FP Zee B et al. Risk factors for the initiation and aggravation of lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Hong Kong Med J* 2009;15(suppl 4)S8-12.
- 40.- Torres MT. Estudio de la aplicación del ganglio centinela en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Tesis doctora.. universidad de Valencia. 2006.
- 41.- Fu MR, Guth AA, Cleland CM, Lima EDRP, Kayal M, Haber J et al. The effects of symptomatic seroma on lymphedema symptoms following breast cancer treatment. *Lymphology* 44(2011)134-143.
- 42.- Miri Bonjar MR, Maghsoudi H, Samnia R, Saleh P, Parsafar F. 1.Efficacy of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:643132.

- 43.- Braithwaite D, Satariano WA, Sternfeld B, Hiatt RA, Ganz PA, Kerlikowske K et al. Long-term prognostic role of functional limitations among women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Oct 6;102(19):1468-77.
- 44.- kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S et al. Pathophysiology of seroma in breast cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(4):288-93.
- 45.- Sampathraju S, Rodrigues G. Seroma formation after mastectomy: Pathogenesis and prevention. *Indian J Surg Oncol (October-december 2010)* 1(4):328-333.
- 46.- Nadkarni MS, Rangole AK, Sharma RK, Hawaldar RV, Parmar VV, Badwe RA. Influence of surgical technique on axillary seroma formation: a randomized study. *ANZ J. Surg* 2007; 77: 385-389.
- 47.- Loo WT, Chow LW. Factors predicting seroma formation after mastectomy for chinese breast cancer patients. *Indian J Cancer* 2007;44:99-103.
- 48.- Akinci M, Cetin B, Aslan S, Kulacoglu H. Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection. *Acta Chir Belg.* 2009 Jul-Aug; 109(4):481-3.
- 49.- Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S et al. Evidence-based risk factors for seroma in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(4):197-206.
- 50.- Bijek JH, Aucouturier JS, Doridot V, Ghemari T, Nos C. Axillary lymphocele after axillary dissection or sampling of sentinel lymph node in breast cancer. *Bull Cancer* 2005; 92 (2):178-83.
- 51.- Lida S, Furukawa K, Yanagihara K, Iwasaki R, Kuria T, Tsuchiya S et al. An analysis of factors that influence the duration of suction drainage in breast cancer surgery. *J Nippon Med Sch* 2008;75 (6)
- 52.- Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SM, Iacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur. J. Surg Oncol,* 2004 Jun; 30(5):526-30.
- 53.- Rodd CD, Welchur VR, Holly-Archer F, Clark A, Pereira JH. Randomized clinical trial comparing two mastectomy techniques. *World J Surg.* 2007 Jun;31(6):1164-8.

- 54.- Sanguinetti A, Docimo G, Ragusa M, Calzolari F, D'Ajello F, Ruggiero R et al. Ultrasound scissors versus electrocautery in axillary dissection: our experience. *G Chir.* 2010 Apr;31(4):151-3.
- 55.- Manouras A, Markogiannakis H, Genetzakis M, Filippakis GM, Lagoudianakis EE, Kafiri G et al. Modified radical mastectomy with axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. *Arch Surg.* 2008 Jun; 143(6):575-80; discussion 581.
- 56.- Kontos M, Kothari A, Hamed H. Effect of harmonic scalpel on seroma formation following surgery for breast cancer: a prospective randomized study. *J BUON* 2008 Apr-Jun;13(2):223-30.
- 57.- Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. *Breast Canc Res And Treatment* (2005) 90:263-271.
- 58.- Rezende LF, Beletti PO, Franco RL, Moraes SS, Gurgel MS. Random clinical comparative trial between free and directed exercise in post-operative complications of breast cancer. *Rev assoc Med Bras.* 2006 Jan-Feb;52(1):37-42. Epub 2006 Apr 10.
- 59.- Dalberg K, Johansson H, Signomklao T, Rutgvist LE, Bergkvist L, Frisell J et al. A randomised study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Aug;30(6):602-9.
- 60.- Barton A, Blitz M, Callahan D, Yakimets W, Adams d, Dabbs K. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial: results from a halted randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2006 May;191(5):652-6.
- 61.- Kozomara D, Galic G, Brekalo Z, Kvesic A, Soljil M. A randomised two-way comparison of mastectomy performed using harmonic scalpel or monopolar diathermy. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34 Suppl 1:105-12.
- 62.- Iovino F, Auriemma P, Ferraraccio F, Antoniol G, Barbarisi A. Preventing seroma formation after axillary dissection for breast cancer: a randomized clinical trial. *Am J Surg* 2012 Jun;203(6):708-14.
- 63.- Classe JM, Berchery D, Champion L, Pioud R, Dravet F, Robard S. Randomized clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2006 Jul;93(7):820-4.



- 64.- Baas-Vrancken Peeters MJ, Kluit AB, Merkus JW, Breslau PJ. Short versus long-term postoperative drainage of the axilla after axillary lymph node dissection. a prospective randomized study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Oct;93(3):271-5.
- 65.- Langer S, Guenther JM, Difronzo A. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003 Jan; 69(1):77-81.
- 66.- Puttawibul P, Sangthong B, Maipang T, Sampao S, Uttamakul P, Apakupakul N. Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2003 Apr;86(4):325-31.
- 67.- Droesser RA, Frey Dm, Oertli D, Baas-Vrancken Peeters MJ, Giuliano AE, Dalberg K et al. Volume-controlled vs no/short-term drainage after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Breast* 2009 apr;18(2):109-14. Epub 2009 Mar 16.
- 68.- Clegg-Lamprey JN, Dakubo JC, Hodasi WM. Comparison of four-day and ten-day post-mastectomy passive drainage in Accra, Ghana. *East Afr med J.* 2007 Dec;84(12):561-5.
- 69.- Andeweg C, Schriek M, Practitioner N, Heisterkamp J, Roukema J. Seroma formation in two cohorts after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: does timing of drain removal matter? *Breast J.* 2011 jul-aug; 17 (4): 359-364.
- 70.- He X, Guo Z, Tian J. Whether drainage should be used after surgery for breast cancer? A systematic review of randomized controlled trials. *Med Oncol* (2011) 28:S22-S30.
- 71.- Chintamani, Singhal V, Singh J, Bansal A, Saxena S. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomized clinical trial. *BMC Cancer.* 2005 Jan 27;5:11.
- 72.- Bonnema J, van Geel AN, Ligtenstein DA, Schmitz PI, Wiggers T. A Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 1997 Feb;173(2):76-9.
- 73.- Benjasirichai V, Piyapant A, Pokawattana C, Dowreang J. Reducing postoperative seroma by closing of axillary space. *J Med Assoc Thai.* 2007 Nov;90(11):2321-5.

- 74.- Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S et al. Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast Cancer* vol. 3 No. 3 July 2006.
- 75.- O'Hea BJ, Ho MN, Petrek JA. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. *Am J Surg.* 1999 Jun;177(6):450-3.
- 76.- Gong Y, Xu J, Shao J, Cheng H, Wu X, Zhao D et al. Prevention of seroma formation after mastectomy and axillary dissection by lymph vessel ligation and dead space closure: a randomized trial. *Am J surg.* 2010 Sept;200(3) 352-6.
- 77.- Van Bommel AJ, Van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011 oct;37(10):829-35.
- 78.- Segura Castillo JL, Estrada Rivera O, Castro Cervantes JM, Cortés Flores AO, Velázquez Ramírez GA, González Ojeda A. Reducción del drenaje linfático posterior a mastectomía radical modificada con la aplicación de gel de fibrina. *Cir Ciruj* 2005; 73:345-350.
- 79.- Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present and future: a brief review. *Woeld J Surg* (2010) 34:632-634.
- 80.- Moore MM, Freeman MG. Fibrin sealant in breast surgery. *J Long Term Eff Med Implants.* 1998;8(2):133-42.
- 81.- Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2Suppl):405-445.
- 82.- Canonico S. The use of human fibrin blue in the surgical operations. *Acta Biomed.* 2003;74 Suppl 2:21-5.
- 83.- Spotnitz WD. Hemostats, sealants and adhesives: a practical guide for the surgeon. *Am Surg.* 2012 Dec;78(12):1305-21.
- 84.- Tissucol Duo. Agencia española de medicamentos y productos farmacéuticos. Ministerio de Sanidad y Política Social.
- 85.- Moore M, Burak WE, Nelson E, Kearney T, Simmons R, Mayers L et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg* Vol 192, No5, May 2001.

- 86.- Jain PK, Sowdi R, Anderson ADG, MacFie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *BrJSurg.* 2004 Jan;91(1):54-60.
- 87.- Vega V, Hernández JR, Gutiérrez I, Cabrera M, Larrea J, Núñez J. uso del sellador de fibrina en la prevención de la linforrea después del vaciado axilar en el cáncer de mama.
- 88.- Medl M, Mayerhofer K, Peters-Engl C, Mahrhofer P, Huber S, Buxbaum P et al. The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer. *Anticancer Res.* 1995 Nov-Dec; 15(6B):2843-5.
- 89.- Giofrè Florio MA, Mezzasalma F, Manganaro T, Pakravanan H, Cogliandolo A. The use of fibrin glue in the surgery of breast carcinoma. *G Chir.* 1993 Apr-May;14(4-5):239-41.
- 90.- Weinrach JC, Cronin ED, Smith BK, Collins DR, Cohen BE. Preventing seroma in the latissimus dorsi flap donor site with fibrin sealant. *Annal of Plastic Surgery.* Vol 53, No1, Jul 2004.
- 91.- Waclawiczek HW, Boeckl O. prevention and treatment of lymphatic fistulae with fibrin sealing following lymph node dissections.
- 92.- Gilly FN, François Y, Sayag-Beaujard AC, Glehen O, Brachet A, Vignal J. Prevention of lymphorrhea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial. *Eur Surg Res.* 1998;30(6):439-43.
- 93.- Moore MM, Nguyen DH, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: a randomized prospective trial. *Am Surg.* 1997 Jan;63(1):97-102.
- 94.- Dosenko IV. First experiment in the application of fibrin glue "bioadhesive" in the surgical treatment of mammary gland tumors. *Klin Khir.* 1999;(3):41-2.
- 95.- Gilly FN, Carry PY, Brachet A, Curtil A, Burgard G, Buisson L et al. Effect of fibrin glue on lymphostasis during lymph node excisions. prospective randomized study in 40 patients. *Ann Chir.* 1994;48(2):194-6.
- 96.- Ruggiero R, Procaccini E, Gili S, Cremone C, Docimo G, Iovino F, et al. Fibrin glue to reduce seroma after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *Minerva Chir.* 2008 Jun;63(3):249-54.

- 97.- Ruggiero R, Procaccini E, Gili S, Cremone C, Parmeggiani D, Conzo G, et al. New trends on fibrin glue in seroma after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *G Chir.* 2009 Jun-Jul;30(6-7):306-10.
- 98.- Johnson L, Cusick TE, Helmer SD, Osland JS. Influence of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *Am Jour Surg* 189 (2005) 319-323.
- 99.- Berger A, Tempfer C, Hartmann B, Komprat P, Rossmann A, Neuwirth G et al. Sealing of postoperative axillary leakage after lymphadenectomy using a fibrin glue coated collagen patch: a prospective randomised study. *Breast Cancer Research and Treatment* 67: 9-14, 2001.
- 100.- Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and in drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast journal*, V 9, Number S, 2003 393-396.
- 101.- Mustonen PK, Härmä MA, Eskelinen MJ. The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. a prospective randomized clinical trial. *Scand J Surg.* 2004; 93(3):209-12.
- 102.- Vaxman F, Kolbe R, Stricher F, Boullenois JN, Volkmar P, Gros D et al. Biological glue does not reduce lymphorrhoea after lymph node excision. randomized prospective study on 40 patients. *Ann Chir*, 1995;49(5):411-6.
- 103.- Vaxman F, Kolbe A, Stricher F, Zund D, Volkmar P, Gros D et al. Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection? prospective and randomized study in humans. *Eur Surg Res.* 1995;27(5):346-52.
- 104.- Udén P, Aspegren K, Balldin G, Garne JP, Larsson SA. Fibrin adhesive in radical mastectomy. *Eur J Surg.* 1993(May;159(5):263-5.
- 105.- Ko E, Han W, Cho J, Lee JW, Kang SY, Jung SY, et al. Fibrin glue reduces the duration of lymphatic drainage after lumpectomy and level II or III axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2009 Feb;24(1):92-6. Epub 2009 Feb 28.
- 106.- Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J.* 2003 Sep-Oct;9(5):393-6.
- 107.- Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall JW. Intraoperative application of fibrin sealant does not reduce the duration of

closed suction drainage following radical axillary lymph node dissection in melanoma patients: a prospective randomized trial in 58 patients. *World J Surg* (2008) 32\_1450-1455.

108.- Dinsmore RC, Harris JA, Gustafson RJ. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial. *Am Surg*. 2000 Oct;66(10):982-5.

109.- Sajid MS, Hutson K, Kalra L, Bonomi R. The role of fibrin glue instillation under skin flaps in the prevention of seroma formation and related morbidities following breast and axillary surgery for breast cancer: a meta-analysis. *J. Surg Oncol*. 2012 Nov;106(6):783-95.

110.- Eroglu E, Oral S, Unal E, Kalayci M, Oksüz O, Tilmaz M. Reducing seroma formation with fibrin glue in an animal mastectomy model. *Eur J Surg Oncol* 1996 Apr;22(2):137-9.

111.- Burak WE, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol*. 1997 Jan;64(1):27-31.

## **IX ANEXOS**

*“La verdad triunfa por sí misma  
La mentira necesita siempre complicidad”  
Epicteto de Frigia*

## ANEXO 1: Hoja 1 de recogida de datos

### PROTOCOLO NEOPLASIA DE MAMA

<b>ETIQUETA CON LOS DATOS DEL PACIENTE</b>	Paciente: _____
	Edad: _____ Sexo: _____ H. Clínica: _____
	Nacido en: _____ Domicilio: _____
	_____ Tfn.: _____
	_____ Cirujano: _____ Ayud.: _____
Fecha intervención: _____	

A. Fam. directos CA mama: Si/No: \_\_\_\_\_ A. Pers. Pat.: \_\_\_\_\_  
 Menarquia: \_\_\_\_\_ Menopausia: \_\_\_\_\_ Tipo menstrual: \_\_\_/\_\_\_ Esterilidad: \_\_\_\_\_ Anovulatorios: Si/No N°  
 embarazos: \_\_\_\_\_ Edad 1° emb.: \_\_\_\_\_ Lact.natural: Si/No Mastitis puer.: Si/No Lado: Dch/Izqd.  
 Peso Kgr.: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC.: \_\_\_\_\_

**Motivo consulta:** Tumor Dolor Telorrea Traumatismo Retracción Screening Casual  
 Otros: \_\_\_\_\_ Desde cuando: \_\_\_\_\_ **Exploración clínica:**

Mama	Patológica	Localización	T cm	N axila	N fijas	Asp.neopl.	Supraclav.	T.N.M.
DCHA								
IZQU.								

Analítica: \_\_\_\_\_ CEA: \_\_\_\_\_ CA 15.3: \_\_\_\_\_  
 Mamografía: \_\_\_\_\_  
 Ecografía mama: \_\_\_\_\_  
 RX tórax: \_\_\_\_\_ Eco hígado: \_\_\_\_\_ R. Óseo: \_\_\_\_\_  
 P.A.A.F./B.A.G.: \_\_\_\_\_

#### Anatomía Patológica:

T cm	N aisl	N inv	Histol	S.Bloo	Estad	R.E.	R.P.	P53	Cerb2	bcl 2	Ki-67	I.Nott	IPIH

#### Tratamiento:

1.-Quirúrgico: MRM MRM (sin pectorales) M. Simple Prótesis: \_\_\_\_\_  
 Cuadrantectomía Cuadrantectomía + V axilar Tumorectomía Tumorectomía + V axila  
 Reconstrucción: \_\_\_\_\_ Ovariectomía Tissucol: SI/NO  
 Drenajes: Blake/Redón Axilar/Pectoral Calibres: \_\_\_\_\_  
 2.-Quimioterapia: Si/No Neoadyuvante Adyuvante  
 3.-Hormonoterapia: Si/No Tamoxifeno Letrozol Ac MegestrolInhib.Aromatasa  
 4.-Radioterapia: Si/No

DREN	DIAS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AXILA										
PECTORAL										

SEROMA	DÍAS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AXILA										
PECTORAL										

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

**ANEXO 2:** Hoja 2 de recogida de cantidad de drenaje domiciliario

**DRENAJE**

Se debe apuntar diariamente y sobre las 12 horas el débito del drenaje tras bajar todo el contenido del fuelle. Debe llevar este papel a la consulta.

Día									
Drenaje									



## **ANEXO 3: CLASIFICACIÓN TNM**

### **T-TUMOR PRIMARIO**

**TX** El Tumor primario no se puede evaluar

**T0** No hay evidencia de Tumor primario

**Tis** Carcinoma in situ

**T1** Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.

**T1 mic.** Microinvasión  $\leq 0.1$  cm de diámetro máximo

**T2** Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm., pero menor o igual a 5 cm.

**T3** Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.

**T4** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel solo como se describe en T4a a T4d

### **N-GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES**

**NX** Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (extirpación previa)

**N0** No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales

**N1** Metástasis de 1 a 3 ganglios axilares.

**N2** Metástasis de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares.

**N3** Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares o en linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o de mama interna.

### **M-METASTASIS A DISTANCIA**

**Mx** Las metástasis a distancia no se pueden evaluar.

**M0** No hay evidencia de metástasis a distancia.

**M1** Metástasis a distancia.

<b>Estadio 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio I</b>	T1*	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T4	N0,N1,N2	M0
<b>Estadio IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: \*T1 incluye T1 mic.