

Estudio prospectivo aleatorizado sobre la utilidad de la aplicación de cola de fibrina Tissucol® en la superficie de sección del hígado tras la hepatectomía

Mònica Miró Martín

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES CLÍNiques
(CAMPUS BELLVITGE)

UNIVERSITAT DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO SOBRE LA
UTILIDAD DE LA APLICACIÓN DE COLA DE FIBRINA
TISSUCOL® EN LA SUPERFICIE DE SECCIÓN DEL
HÍGADO TRAS LA HEPATECTOMÍA**

DOCTORANDO:
DIRECTORES:

MÓNICA MIRÓ MARTÍN
Prof. JOAN FIGUERAS FELIP
Dra. LAURA LLADÓ GARRIGA

BARCELONA
2009

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Figueras y Dra. Lladó por dirigirme este proyecto, por su gran ayuda y esfuerzo en desarrollar esta tesis.

A la Unidad de Cirugía Hepática del Hospital Universitario de Bellvitge, Dr. Rafecas, Dr. Ramos y Dr. Torras, por permitirme realizar esta investigación en su departamento, y su ayuda para llevarla a término.

A la Dra. Serrano y el Servicio de Anatomía Patológica, por su titánico esfuerzo e implicación desinteresada en este proyecto.

Al Servicio de Radiología, por su altruista colaboración en el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Sans, por trasmitirme todas sus enseñanzas quirúrgicas y su pasión por la cirugía esofagogástrica.

Al Dr Farran, por apoyarme en todas mis decisiones aún en contra de sus principios. Por su compañerismo, profesionalidad y docencia. Porque a su

lado la cirugía se convierte en placer. Gracias por permitirme cabalgar contigo por los campos de la cirugía esofagogástrica.

A la Dra. Bettonica, por transmitirme su meticulosidad y rigor quirúrgico, su experiencia, y su protección y apoyo incondicional.

Al Dr. Aranda, por su compañerismo, profesionalidad, y enseñarme todo aquello que los tratados quirúrgicos no cuentan.

Al Comité de Tumores esofagogástricos, y en especial al equipo de Cirugía esofagogástrica, por su dedicación, entusiasmo y valor humano. Gracias por permitirme forma parte de vuestro proyecto.

A mi padre, Silvia, Lluís, Xavi, Roger, Loli, y familia, por estar siempre a mi lado, apoyándome en todos mis proyectos. Porque sin vosotros esta tesis nunca hubiese llegado a su fin.

A Sergi, por tu apoyo incondicional y tu inmensa paciencia. Por animarme e implicarte en este proyecto. Porque sin ti todo este esfuerzo no tendría sentido.

A la meva mare,

*Trobarem a faltar el teu somriure
dius que ens deixes, te'n vas lluny d'aquí
però el record de la vall on vas viure
no l'esborra la pols del camí.*

La vall del riu vermell.

Espiritual negre. Cançoner popular

Í N D I C E

	página
1.- INTRODUCCIÓN	11
2.- FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS	17
2.1.- Principios de cirugía hepática	19
2.2.- Principales complicaciones en cirugía hepática	25
2.2.1.- Insuficiencia hepática	25
2.2.2.- Fístula biliar	30
2.2.3.- Absceso intraabdominal	36
2.2.4.- Hemorragia intra y postoperatoria	37
2.3.- Fisiología de la hemostasia	42
2.3.1.- Vasoconstricción	43
2.3.2.- Formación de trombo	43
2.3.3.- Formación de fibrina	44
2.3.4.- Fibrinolisis	49
2.4.- Factores hemostáticos extrínsecos	50
2.4.1.- Materiales esponjosos	51
2.4.2.- Materiales líquidos	51
2.4.3.- Materiales mixtos: esponjosos y líquidos	60
2.5.- El papel de la cola de fibrina en cirugía hepática	65

3.- HIPÓTESIS	71
4.- OBJETIVOS	77
5.- MATERIAL Y MÉTODOS	81
5.1.- Diseño del estudio	83
5.1.1.- Criterios de inclusión y aleatorización	83
5.1.2.- Técnica empleada	84
5.1.3.- Parámetros evaluados	87
5.2.- Método estadístico	91
5.3.- Conflicto de intereses	94
6.- RESULTADOS	
6.1.- Descripción de la muestra y homogeneidad de los grupos	97
6.2.- Características intraoperatorias de los pacientes	102
6.2.1.- Análisis de la hemorragia intraoperatoria	105
6.3.- Evolución postoperatoria	106
6.3.1.- Análisis de los drenajes	106
6.3.2.- Control radiológico postoperatorio	107
6.3.3.- Morbilidad y mortalidad	108
6.4.- Factores relacionados con las complicaciones globales de la Hepatotomía	123
7.- DISCUSIÓN	127
7.1.- Descripción de la muestra y criterios de homogeneidad de los grupos	129

7.2.- Características intraoperatorias de los pacientes	130
7.3.- Evolución postoperatoria	132
7.4.- Complicaciones hemorrágicas	136
7.5.- Complicaciones biliares	140
7.6.- Complicaciones sépticas	143
7.7.- Factores relacionados con las complicaciones postoperatorias	145
8.- CONCLUSIONES	149
9.- BIBLIOGRAFÍA	153

I.

INTRODUCCIÓN

1. –INTRODUCCIÓN

La cirugía hepática es una de las técnicas quirúrgicas que más ha evolucionado en las últimas décadas. Clásicamente se consideraba una cirugía de alto riesgo, con una elevada morbimortalidad. Desde la introducción en el año 1957 por Couinaud del concepto de la anatomía funcional del hígado, la morbimortalidad de esta técnica ha disminuido drásticamente (1), estableciéndose en la actualidad como el tratamiento de elección para muchas lesiones hepáticas (1-10).

Un mayor conocimiento de la anatomía vascular hepática, la mejor selección de los pacientes, los avances tecnológicos en el instrumental quirúrgico empleado para la resección del parénquima, consiguiendo una mayor hemostasia, el mejor cuidado peroperatorio del paciente (con avances en anestesia y reanimación post-quirúrgica), y la especialización del equipo quirúrgico dedicado a la cirugía hepática (11) han mejorado mucho los resultados. La mortalidad de esta técnica ha disminuido en los últimos 20 años, de un 20% (y hasta un 58% en pacientes cirróticos) en las resecciones mayores descritas por Foster y Berman (3,12) hasta valores inferiores al 5% en los centros de referencia actuales (2,6,9,11,13-17).

No obstante, a pesar de este gran avance en las últimas décadas, la cirugía hepática aún presenta una morbilidad nada despreciable. Las principales complicaciones que condicionaran la evolución posterior del paciente son la hemorragia (causa más frecuente de morbilidad), la insuficiencia hepática, la fístula biliar, y el absceso intraabdominal.

La hemorragia intraoperatoria ha sido el principal problema de esta cirugía. Se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad post-hepatectomía está íntimamente relacionada con el volumen de la hemorragia durante la intervención (1,16,18). Una de las fuentes de esta hemorragia, así como de bilirragia, son los pequeños vasos y canalículos del área de transección. En los últimos años se han desarrollado distintas técnicas de transección del parénquima que han conseguido reducir, pero no eliminar, tanto la hemorragia intraoperatoria, como la incidencia de fístula biliar. En este ámbito se han desarrollado diferentes sustancias biológicas que aplicadas en el lecho de resección podrían disminuir la incidencia de estas complicaciones. Desde el año 1978 ya se ha ido empleando en Europa sellantes biológicos con esta finalidad (19). Uno de los más utilizados por los grupos europeos de cirugía hepática es la cola de fibrina Tissucol® (Baxter-Immuno, Vienna, Austria), que se aplica sobre el lecho de sección tras finalizar la transección del parénquima hepático (19-23). Sin embargo, en los últimos años existe gran controversia sobre su beneficio a nivel

hemostático y bilistático. Además, al tratarse de un material exógeno también podría predisponer a la formación de abscesos en el lecho de resección, que asociado a una resección del parénquima, ocasionan sepsis e insuficiencia hepática. El absceso en el lecho hepático también predispone a una necrosis tisular local y posteriormente una fístula biliar, que a su vez aumentaría el proceso séptico local.

II.

**FUNDAMENTOS DE LA
HIPÓTESIS**

2.-FUNDAMENTOS DE LA HIPÓTESIS

2.1- PRINCIPIOS GENERALES DE CIRUGÍA HEPÁTICA

La cirugía de las cavidades corporales tiene una historia reciente dentro del mundo de la medicina. El gran avance en este campo no se produjo hasta la aplicación de la anestesia por Long en 1842 y Morton en 1846, y del descubrimiento de la asepsia por Semmelweis y de la antisepsia por Lister. En el ámbito de la cirugía hepática, la cirugía resectiva se pudo desarrollar gracias a los estudios de regeneración hepática en ratas realizados por Tillman en 1879 (24), y a los avances de Gluck y Ponflick en 1889 (25), quienes demostraron que la resección de hasta el 80% del parénquima hepático era factible, preservando la función hepática. A partir de estos conceptos, Langenbuch en 1887 realizó la primera resección hepática (24,25), que consistió en una exéresis parcial del lóbulo izquierdo. En 1891 Keen, realizó la primera resección reglada del lóbulo izquierdo (25). En 1911 Wendel realizó la primera resección hepática anatómica (25). El gran caballo de batalla en cirugía hepática era la hemorragia incontrolable, hasta 1908, cuando Pringle describió la maniobra del pinzamiento hiliar como prevención de la hemorragia intraoperatoria, que supuso un gran avance en la cirugía hepática (18) así como las suturas hemostáticas aplicadas por Kusnetzoff y Pensky (18) en el lecho hepático.

La anatomía hepática se clasifica según nos basemos en el aspecto morfológico o funcional del hígado. Clásicamente, se utilizaba la anatomía morfológica para realizar las resecciones hepáticas, basándose en el aspecto exterior del hígado. Sin embargo, la cirugía hepática moderna se sustenta en el concepto de la división anatómica vascular del hígado. Esta idea introducida por Cantlie en 1898 (21), fue desarrollada y completada posteriormente por otros autores (25,26), hasta culminar a mitad de siglo XX en la división funcional hepática siguiendo la distribución vascular desarrollada por Couinaud (25,27) y Healey. Sin embargo el primero basó su clasificación a partir de la circulación portal dividiendo el hígado en 8 segmentos, y el segundo en la arterial y conductos biliares, clasificando el parénquima en áreas. Así, en 1952 Lortat-Jacob (28) realizó la primera hepatectomía derecha por cáncer siguiendo estos principios anatómicos, consiguiendo la preservación de la función hepática en el postoperatorio.

Según Couinaud (27), el parénquima hepático se divide en dos lóbulos, porciones de parénquima hepático con una vascularización independiente, lo que permite la exéresis de cada uno de estos sin comprometer el funcionamiento del resto de parénquima hepático. Cada uno de ellos presenta su propio aporte sanguíneo arterial, portal, su drenaje biliar y venoso hacia la vena suprahepática. Además, este lóbulo a su vez se divide siguiendo los pedículos glissonianos y la interposición de las venas

suprahepáticas en 8 porciones independientes denominadas segmentos, que reciben vascularización arterial, portal y drenan la bilis a un conducto biliar, permitiendo también su exéresis.

A pesar del gran avance que supuso la clasificación anatómica funcional hepática de Couinaud, esta nueva nomenclatura no estaba exenta de confusión. Dado que la circulación venosa no sigue la misma distribución que la arterial y el drenaje biliar, no existía una correlación exacta entre la anatomía funcional y el tipo de resección hepática. Además, tanto Couinaud como Healey emplearon conceptos bidimensionales para definir estructuras tridimensionales, hecho que contribuyó a una gran mezcla de terminología en la cirugía hepática. No fue hasta 1998 que la IHPBA creó un comité terminológico para definir la anatomía hepática y las resecciones hepáticas. Esta terminología, llamada terminología de Brisbane 2000 sobre anatomía hepática y resecciones, es la que se utiliza hasta el momento actual a nivel universal, disolviéndose así el caos terminológico existente hasta 1998. Esta nueva clasificación cumple una serie de requisitos que le confiere su carácter universal: anatómicamente es correcta, los términos quirúrgicos y anatómicos se correlacionan, consistente, autodefinitoria, lingüísticamente correcta, precisa, concisa y trasladable.

Basándonos en esta clasificación (29), el hígado se divide en primer lugar en hemihígado o hígado, en segundo orden en secciones y éstas en segmentos. En función de los segmentos resecaados, las hepatectomías se dividen en: *hepatectomía derecha* (segmentos 5-8), *hepatectomía izquierda* (segmentos 2-4), *hepatectomía derecha ampliada* o *triseccionectomía derecha* (segmentos 4-8), *hepatectomía izquierda ampliada* o *triseccionectomía izquierda* (segmentos 2,3,4,5,8), *seccionectomía anterior derecha* (segmentos 5,8), *seccionectomía posterior derecha* (segmentos 6,7), *seccionectomía medial izquierda* o *segmentectomía 4* (segmento 4), *seccionectomía lateral izquierda* o *bisegmentectomía 2,3* (segmentos 2,3), *segmentectomía* (cualquier segmento del 1 al 9), y *bisegmentectomía* (cualquier segmento del 1 al 9 en continuidad).

También se pueden clasificar las hepatectomías mayores en función de la técnica de control vascular empleada. Así, hablamos de *hepatectomías con sección vascular primaria* a aquella basada en la técnica descrita por Lortat-Jacob et al en 1952, en donde los elementos vasculares portales y suprahepáticos son ligados y seccionados antes de la sección parenquimatosa. Debido al riesgo de desgarro de la vena suprahepática con el consecuente sangrado y embolia gaseosa, el autor recomienda el control de la vena cava supra e infrahepática. Esta técnica presenta como ventaja el menor sangrado durante la transección parenquimatosa y la buena

delimitación del parénquima a reseca marcado por la isquemia del mismo. Sin embargo, destaca como inconvenientes el riesgo de hemorragia o embolia durante la sección de la vena suprahepática y la posibilidad de devascularizar una porción de hígado que se debería preservar en caso de presentar alguna variación anatómica. El otro tipo de hepatectomía es la conocida por *sección parenquimatosa primaria*, descrita por Ton That Tung y Nguyen Duong Luang, que realiza una disección y sección del pedículo a partir de una aproximación transparenquimatosa, al igual que la vena suprahepática, que se secciona después de la transección del parénquima. Esta técnica permite reseca el parénquima hepático a demanda, respetando las variaciones anatómicas. Sin embargo, presenta un gran riesgo de sangrado durante la transección. Por este motivo se describió una tercera técnica quirúrgica, *combinación de ambas*, por Bismuth en 1982, en donde primero se controla la arteria y vena porta del hemihígado a extirpar sin seccionarlo, al igual que la vena suprahepática. Posteriormente se procede a la transección del parénquima según el plano cisural y los elementos del pedículo portal son abordados por vía transparenquimatosa y ligados a este nivel por encima del clamp. Esta técnica presenta la ventaja de presentar un control vascular previo a la transección del parénquima (según Lortat-Jacob) pero realizar la sección de los vasos a nivel del

parénquima hepático (según Ton That Tung), protegiendo el hígado de anomalías anatómicas.

El conocimiento de la anatomía del hígado es fundamental para poder llevar a cabo una resección hepática. Un adecuado estudio preoperatorio con una TC abdominal helicoidal con multidetectores o resonancia magnética nuclear en caso de hígados esteatósicos es básico para localizar la lesión que se debe extirpar y su relación con los pedículos glissonianos y las venas suprahepáticas, la reserva funcional hepática residual y la inexistencia de diseminación extrahepática de la enfermedad. El cirujano, preoperatoriamente debe planificarse la estrategia quirúrgica a seguir y el tipo de resección quirúrgica a realizar en función de la localización de la lesión y del parénquima hepático. En caso de sospechar un remanente hepático inferior al 35%, valorado preferiblemente mediante volumetría, se debe plantear la realización de una embolización portal con el fin de ampliar el volumen del remanente y evitar la insuficiencia hepática postoperatoria. Asimismo, es imprescindible la realización de una ecografía intraoperatoria, de mayor sensibilidad que la TC abdominal, para definir con mayor exactitud la localización de la lesión, su relación con los pedículos y venas suprahepáticas y localizar la presencia de otras lesiones que hayan podido pasar desapercibidas en la TC. Así, y sólo después de realizar la ecografía, se debe plantear qué tipo de resección hepática se debe realizar.

2.2.- PRINCIPALES COMPLICACIONES EN CIRUGÍA HEPÁTICA

Clásicamente la cirugía hepática era una intervención quirúrgica con elevada morbilidad y mortalidad. Desde la introducción en el año 1957 por Couinaud (27) del concepto de la anatomía funcional del hígado, la morbimortalidad de esta técnica ha disminuido drásticamente. En la actualidad, gracias a un mayor conocimiento de la anatomía vascular hepática, a los avances en el instrumental quirúrgico para la resección del parénquima, y a la mejoría anestésica, la mortalidad en los centros de referencia es inferior al 5% (2,6,9,13-17).

No obstante, a pesar de este gran avance en las últimas décadas, la cirugía hepática aún no está exenta de morbilidad. Las 4 complicaciones más frecuentes en las resecciones hepáticas y que condicionan una mayor morbimortalidad son: insuficiencia hepática, fistula biliar, absceso intraabdominal y hemorragia.

2.2.1.- INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La definición más aceptada de insuficiencia hepática es el descenso del 50% o más del tiempo de protrombina respecto al valor normal y/o el

aumento de la bilirrubina en sangre por encima de $50\mu\text{mol/L}$ en el 5º día postoperatorio y/o encefalopatía (30). La cirugía hepática tiene como peculiaridad actuar sobre un órgano con capacidad de regeneración. Esto permite que su resección pueda ser extensa. Clásicamente se estimaba que sobre un hígado no cirrótico se podía realizar una exéresis de alrededor del 75% de la masa parenquimatosa, sin aumentar la mortalidad (4,6,9,31-33). Sin embargo, lo importante no es sólo la cantidad de parénquima que se reseca sino qué cantidad funcional queda. Así pues, el valor de volumen residual se modificará en base al funcionalismo hepático de cada paciente. En pacientes no cirróticos que han recibido recientemente tratamiento quimioterápico, al disminuir su funcionalismo hepático, el volumen del parénquima hepático residual debe ser superior al 40%. En aquellos con esteatosis hepática moderada-grave el volumen residual debe ser superior al 35%. Por lo tanto, el grado de insuficiencia hepática tras una hepatectomía depende del tamaño del remanente y de la calidad del parénquima hepático residual. En pacientes con parénquima hepático normal, la insuficiencia hepática es infrecuente. Sin embargo, en caso de grandes resecciones (por ejemplo, hepatectomía derecha ampliada), o en los casos de hepatopatía previa, aumenta el riesgo de insuficiencia hepática.

Para evaluar la cantidad de remanente hepático residual a nivel preoperatorio se calcula a través de la tomografía axial computerizada o

resonancia magnética con los programas de cálculo volumétrico según la fórmula de Okamoto (34), permitiendo conocer el volumen tumoral sacrificado por la hepatectomía y el parénquima restante después de la hepatectomía. El porcentaje de volumen hepático residual (VHR) se calcula mediante la fórmula: $(VHR \times 100) / \text{volumen hepático total} - \text{volumen tumoral}$.

Estos datos, combinados con una estimación de la función hepática, permiten una aproximación más objetiva de las posibilidades de la hepatectomía.

Para analizar la reserva funcional hepática existen diferentes parámetros. En un parénquima no cirrótico, esto es de menor importancia, pues se presupone su correcto funcionalismo, excepto aquellos pacientes que hayan recibido quimioterapia, donde puede ser de utilidad al existir cierta disfunción. Pero donde estriba su mayor importancia es en los pacientes cirróticos. Cuando los pacientes están clasificados como Child A, que son los únicos cirróticos candidatos a resección hepática, se puede emplear el test de eliminación del verde de indocianina. Se inyecta en una vena del brazo 0,5 mg/Kg de verde de indocianina, estudiando la cinética de eliminación hepática en el brazo contralateral. Un porcentaje de retención a los 15 minutos superior al 10% significa una anormalidad de la función hepática. Según el estudio de Yamanaka (35), una retención de

ICG < 14% es el límite de seguridad para poder realizar una hepatectomía mayor, considerándose la guía para decidir qué pacientes son candidatos a resecciones mayores (3,35,36).

Otros estudios propuestos para evaluar el funcionalismo hepático son el estudio de las depuraciones separadas del verde de indocianina en las venas suprahepáticas o las depuraciones de otras moléculas eliminadas específicamente por vía hepática como la BSP (prueba de bromosulfaleína), galactosa o amidopirina, el estudio de tolerancia a una dosis de carga de glucosa, el estudio de función mitocondrial hepatocitaria reflejada por la relación arterial acetoacetato/ β -hidroxibutirato o el estudio escintigráfico con albúmina humana marcada (^{99m}Tc -GSA). Sin embargo, el más empleado en la práctica clínica por su sencillez es el test de depuración del verde de indocianina asociado al estudio volumétrico.

2.2.1.1.- MÉTODOS PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Como se acaba de citar anteriormente, la aparición de insuficiencia hepática depende del volumen del remanente hepático y de su funcionalismo.

Así pues, las medidas destinadas a disminuir la incidencia de insuficiencia hepática en el postoperatorio serán un aumento del volumen residual y una mejoría de la función hepática (37).

AUMENTO DEL VOLUMEN HEPÁTICO RESIDUAL

La situación más habitual en la que se precisa un aumento del volumen residual, es ante una hepatectomía derecha ampliada. En estos casos, se desea una hipertrofia del lóbulo izquierdo. Esto se consigue con la embolización portal derecha, consiguiendo así una hipertrofia contralateral gracias a la capacidad de regeneración del hígado. Alrededor de 3-4 semanas después de la embolización, según diversos autores puede conseguirse un incremento del volumen entre el 15 y 20% (38).

OBTENER UNA MEJORÍA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Aunque es imposible conseguir una mejoría de la función hepática, podemos evitar aquellos factores que puedan empeorarla o evitar su recuperación. En un paciente cirrótico una cierta mejoría se podría obtener evitando las infecciones, la hemorragia digestiva alta o la ascitis. Por ello, en el postoperatorio es fundamental la prevención y el correcto manejo de estas complicaciones. Además, es importante evitar la sobrecarga de fluidos vía intravenosa para prevenir la congestión del remanente hepático

(39). En los pacientes cirróticos la ventilación mecánica mantiene un nivel de oxigenación adecuado y previene la formación de derrame pleural (40). En los casos de pacientes que han precisado tratamiento quimioterápico o bien una quimioembolización, se recomienda esperar unas 3 semanas para alejar las eventuales complicaciones citopénicas y esperar que los efectos tóxicos sobre el hígado desaparezcan.

2.2.2.- FÍSTULA BILIAR

La fístula biliar tras una resección hepática puede ser causa de complicaciones sépticas importantes, asociándose en algunas series a una morbimortalidad nada despreciable, de hasta el 40% (41). La presencia de bilis, junto con sangre y tejido hepático desvitalizado en el lecho de resección, supone un sustrato ideal para el sobrecrecimiento bacteriano. La asociación de una reducción repentina del volumen hepático tras la hepatectomía con una situación séptica en el lecho quirúrgico puede generar una insuficiencia hepática que agrava el pronóstico, siendo en los peores casos causa de muerte, en algunas series de hasta el 48% (42). A pesar de los avances en las últimas décadas en cirugía hepática que han conseguido disminuir la morbimortalidad global, la incidencia de fístula

biliar sigue manteniéndose similar, oscilando entre 5% y 12% en las mejores series (41).

Se entiende por fístula biliar postoperatoria a la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: salida de bilis por el drenaje intraabdominal, bilioma intraabdominal confirmado por una prueba de imagen al drenarlo percutáneamente o durante una reintervención. Podemos diferenciar dos tipos de fístula, con etiología y tratamiento distinto:

. FÍSTULA DE BAJO DÉBITO

Es el tipo más frecuente. Su origen radica en la lesión de pequeños conductos biliares de la superficie de sección hepática. La incidencia de fístula biliar se correlaciona con dos factores: superficie de sección parenquimatosa (a mayor superficie mayor probabilidad de fístula biliar) y el tipo de hepatectomía (en la hepatectomía izquierda existe mayor probabilidad de lesión, sobretodo a nivel de conducto hepático izquierdo en su división final en el hilio o lesión del conducto biliar del segmento posterior derecho que no infrecuentemente drena en el conducto hepático izquierdo). La mayor parte de este tipo de fístulas biliares se resuelve de forma espontánea, o formando un bilioma si el drenaje de esta fístula no es

correcto. En caso de coleccionarse, el tratamiento consiste en el drenaje percutáneo tipo “pig-tail” guiado por ecografía o TC abdominal. Si la fístula persiste, se puede plantear la realización de una colangiografía retrógrada endoscópica con papilotomía, con el fin de mejorar el drenaje biliar a través de la vía biliar principal, e incluso la colocación de “stent” (43,44). Algunos autores (45) defienden el uso de drenaje nasobiliar o la instilación de cola de fibrina cuando la fístula biliar es de bajo débito y no comunica con el árbol biliar principal.

. FÍSTULA DE ALTO DÉBITO

Este tipo de fístula es debido a la lesión del conducto hepático común o a su bifurcación. La única solución terapéutica es la reintervención y reparación de la vía biliar en función del tipo de lesión (41). Se trata de una fístula con una importante mortalidad asociada, de hasta el 8% en algunas series (41). A lo largo de la historia de la cirugía hepática se han desarrollado diferentes técnicas para intentar disminuir la incidencia de complicaciones biliares. Clásicamente, se ha utilizado el azul de metileno tras la hepatotomía, inyectándolo a través de una cánula de colangiografía vía transcística, o la realización de una colangiografía con contraste

hidrosoluble vía transcística tras la transección del parénquima. Muchos autores, entre ellos Lam CM et al (46), han defendido su utilidad como mecanismo de prevención de fistulas biliares en el postoperatorio. Nakai et al (47) va más allá, recomendando el uso de tubo de drenaje de “Kehr” en todas aquellas hepatectomías mayores que tras el test realizado intraoperatoriamente demuestra fistula biliar en el lecho de resección que no se resuelve con una sutura simple. Yamashita et al (48) recomienda el uso del test intraoperatorio en aquellos pacientes con mayor riesgo, sobretodo en pacientes con cirrosis hepática, ya que una fuga biliar en un paciente con ascitis presenta un peor pronóstico. Sin embargo, la negativización de estos tests no descarta la aparición de una pequeña fuga biliar posterior, si esta no tiene comunicación con la vía biliar principal. En el reciente estudio de Makuuchi et al (49), prospectivo y aleatorizado, se cuestiona dicha práctica. Se realizó de forma aleatorizada la inyección de colorante transcístico tras la hepatectomía, reparando aquellas fistulas detectadas intraoperatoriamente, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fistula biliar postoperatoria en el grupo que se realizó el test con respecto al grupo control. También se ha utilizado otras sustancias, como una solución de cloruro sódico isotónica transcística (49), sin variar los resultados. El uso de un drenaje tipo “Kehr”, utilizado por algunos autores para descomprimir la vía biliar en aquellos pacientes

con riesgo de realizar una fístula biliar tampoco ha demostrado ser eficaz como mecanismo preventivo (41). Incluso en algunos casos, se ha descrito alguna fístula a través de la zona de inserción del “Kehr” con la coledocorrafia.

Otro método que teóricamente puede disminuir la incidencia de fístula biliar es el uso de colas de fibrina sobre la superficie de resección del parénquima. Inicialmente su uso se estandarizó (41). Es en los últimos años que se ha planteado su beneficio (46). También se está planteando el uso de otras sustancias, como el ácido poliglicólico asociado a la cola de fibrina demostrando su eficacia en la prevención de fístulas biliares (50).

2.2.2.1.-FACTORES PREDISPONENTES DE FÍSTULA BILIAR

Algunos autores han descrito diferentes factores que parecen predisponer a un aumento en la incidencia de fístula biliar:

- a) QUIMIOEMBOLIZACIÓN previa de la lesión (en el caso del hepatocarcinoma) (51)
- b) LOCALIZACIÓN CENTRAL de la lesión resecada (51) en el caso del hepatocarcinoma
- c) EDAD AVANZADA: Ya descrito por Yanaga et al (52) y Koperna (53) los pacientes con edad avanzada (mayores de 65 años, y sobretudo los mayores de 80 años) presentan mayor número de complicaciones,

particularmente sépticas intraperitoneales tras la hepatectomía. Se sabe que la presencia de un proceso séptico induce la necrosis tisular. Cuando el foco séptico se haya en el lecho quirúrgico de una hepatectomía, esto predispone a la necrosis del parénquima hepático, que es causa de fístula biliar. Esta fístula a su vez predispone también a la infección localizada que puede originar fallo hepático.

d) HEPATECTOMÍA IZQUIERDA (41): Es fácilmente comprensible que la hepatectomía izquierda, y particularmente la hepatectomía izquierda ampliada, tengan mayor incidencia de fístula biliar. Dicha explicación radica en la disposición anatómica de la vía biliar. Los ductos biliares del lóbulo caudado, y no infrecuentemente del segmento posterior del lóbulo derecho, drenan en el conducto hepático izquierdo. Al realizar una hepatectomía izquierda y seccionar la vía biliar a nivel del hilio, es fácil que presentando dichas anomalías anatómicas se desarrolle una fístula biliar en el postoperatorio. Por este motivo algunos autores defienden el uso de una colangiografía intraoperatoria transcística previa a la transección del parénquima hepático en caso de realizar una hepatectomía izquierda para detectar dichas alteraciones (41).

2.2.3.- ABSCESO INTRAABDOMINAL

Es una de las complicaciones sépticas de las hepatectomías. La aparición de un absceso en el lecho quirúrgico es una complicación frecuente, asociada a una morbimortalidad nada despreciable. Como se ha citado anteriormente, un absceso local asociado a una disminución del volumen hepático tras la hepatectomía puede predisponer y/o agravar la insuficiencia hepática y causar la muerte del paciente. Además, el proceso séptico local también puede originar una necrosis tisular y posteriormente una fístula biliar, que a su vez participará en aumentar el proceso séptico local si no es correctamente drenada. Se sabe que un hematoma sobreinfectado o una fístula biliar mal drenada son causa de absceso en el lecho quirúrgico. Sin embargo, en un estudio muy exhaustivo de Yanaga (52) se hallaron como factores predisponentes de complicaciones sépticas intraperitoneales: hepatectomía derecha, edad superior a 65 años, tiempo quirúrgico superior a 5 horas, pérdida sanguínea superior a 3000mL y la hemorragia postoperatoria que requiera laparotomía y hemostasia.

Así pues, una correcta hemostasia y bilistasia tras la resección del parénquima, y evitar la devascularización del tejido hepático durante la transección, son mecanismos preventivos para evitar la aparición de abscesos postoperatorios en el lecho quirúrgico. Algunos autores (52) han defendido el uso de drenaje intraabdominal en el lecho de resección para

prevenir el acumulo de fluidos (restos hemáticos, bilis) y así evitar la aparición de complicaciones sépticas intraperitoneales. Sin embargo, en el metaanálisis de Petrowsky (54) no se observa disminución de la incidencia de colecciones con un nivel de evidencia A y sí predispone a sobreinfecciones a través del drenaje, desaconsejándose su uso.

2.2.4.- HEMORRAGIA INTRA Y POSTOPERATORIA

La hemorragia peroperatoria es la principal complicación de la cirugía hepática y el factor más importante relacionado con el pronóstico postoperatorio (55-57), y más aún en los pacientes cirróticos en donde la cifra de plaquetas y la actividad de los factores de coagulación están disminuidos (58). La hemorragia postoperatoria supone un aumento en la estancia hospitalaria, una mayor morbimortalidad, y un aumento en las necesidades de transfusión sanguínea, lo que se asocia a un riesgo de transmisión de virus, coagulopatía cuando los requerimientos son elevados, sensibilización a los derivados sanguíneos, sin olvidar que estos son un recurso limitado. Además, algunos estudios van más allá y relacionan la transfusión sanguínea peroperatoria con una menor supervivencia del paciente (59,60). Estos autores se basan en que la transfusión sanguínea

aumenta la actividad supresora de las células T (61), inhibe la actividad de las células *killer* (62), aumenta los niveles de α -2 macroglobulina (63) (inhibidor de la proteasa que origina supresión linfocitaria inespecífica) e incrementa los niveles de prostaglandinas E2 (64) (que activa las células T supresoras e inhibe la producción de interleucina). Además, la actividad mitogénica de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas también aumenta, estimulando el crecimiento tumoral (65). Por lo tanto, la transfusión intraoperatoria estimularía el crecimiento tumoral tanto directamente como indirectamente produciendo inmunosupresión (10) y condicionando una menor supervivencia a largo plazo.

Existen diversos factores que pueden influir en la hemostasia:

- Factores dependientes del paciente: uso de fármacos que interfieran en la coagulación, coagulopatías de base, enfermedad hepática (cirrosis hepática o hepatopatía crónica)
- Factores dependientes de la anestesia y reanimación peroperatoria: hipotermia, presión venosa central superior a 5 mmHg
- Factores dependientes del procedimiento: tamaño de la hepatectomía,...

La hemorragia durante la cirugía hepática puede ser de dos tipos según sea su origen: hemorragia de pequeño vaso, localizado en el lecho de resección, y hemorragia de gran vaso.

Para su control y prevención existen diversos mecanismos hemostáticos:

- AMPLIO CONOCIMIENTO DE LA ANATOMÍA VASCULAR HEPÁTICA. Esto evitará la transección del parénquima hepático a través de grandes vasos, previniendo de hemorragias predecibles.

- INSTRUMENTAL ADECUADO

La introducción de nuevo instrumental quirúrgico para la transección del parénquima hepático ha supuesto un mayor control de la hemorragia peroperatoria. Entre ellos destaca el disector ultrasónico CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator; Valleylab, Boulder, Colorado, USA), que utiliza vibraciones de alta frecuencia (23 kHz) cuya acción se basa en la cavitación del agua contenida en los tejidos, separando los tejidos en función de su contenido de agua. Otros elementos también utilizados son las pinzas bipolares, usadas cuando el parénquima es duro y fibroso, la coagulación monopolar irrigada

(Tissuelink Medical Inc., Dover, NH) y el bisturí tipo Argon (Valleylab Inc, Tyco corporation, Boulder, CO, USA).

- PINZAMIENTO VASCULAR

El pinzamiento vascular es una de las medidas de que dispone el cirujano hepático para controlar la hemorragia intraoperatoria (9). Influye tanto el tipo de pinzamiento (selectivo vs total) como la duración del mismo. Existen diversos tipos de pinzamiento:

- * **Pinzamiento hiliar (maniobra de Pringle)**

Se trata del pinzamiento de todo el pedículo hepático (9,66). Puede realizarse de forma continua, desde el inicio de la transección hepática hasta el final, o intermitente, en períodos de 10-15 minutos, alterando con períodos de despinzamiento de 5-10 minutos.

- * **Pinzamiento selectivo hiliar y suprahiliar**

Denominado selectivo porque sólo afecta al hemihígado o al sector que se va a seccionar. El tipo hiliar se refiere al pinzamiento extraparenquimatoso, reservando el término suprahiliar para aquel

pinzamiento hilar intraparenquimatoso. Dado que el parénquima pinzado es aquel que se reseca, su duración es indefinida.

*** Pinzamiento intraparenquimatoso con balón intraportal**

Consiste en localizar mediante ecografía intraoperatoria la rama portal correspondiente al segmento que queremos seccionar, e introducir una guía con balón en la rama, pinzando posteriormente la arteria correspondiente. Su duración también es indefinida, pues el parénquima isquémico es el que se seccionará posteriormente.

*** Exclusión vascular total**

Consiste en pinzar el pedículo hepático, posteriormente la vena cava infrahepática y la vena cava suprahepática. Es utilizado en casos de lesión de la vena cava o de la vena suprahepática con riesgo de embolia gaseosa (9,66,67). Su mayor inconveniente es que se pinza todo el parénquima hepático, con riesgo de insuficiencia hepática posterior. Por este motivo, la duración máxima es de 60 minutos en hígados con parénquima normal y 30 minutos en pacientes cirróticos.

• AVANCES EN ANESTESIA

Los cuidados anestésicos preoperatorios son fundamentales para conseguir una mayor hemostasia intraoperatoria. El mantenimiento de

una temperatura corporal adecuada, previene de la coagulopatía asociada a la hipotermia (68,69). Mantener una presión venosa central inferior a 5 mmHg evita el sangrado retrógrado a través de las venas suprahepáticas, conllevando una menor hemorragia intraoperatoria (70). Otras medidas como la autotransfusión, la hemodilución normovolémica y el uso del recuperador de sangre por aspiración de la cavidad abdominal durante la hepatectomía son empleadas para mayor control del sangrado.

- USO DE MATERIAL HEMOSTÁTICO

Existen diferentes tipos de materiales sintéticos con función hemostática y bilistática, que se aplican en el lecho de resección hepática, y que desarrollaremos más ampliamente en el apartado 2.4.

2.3.- FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA

El mecanismo fisiológico de la hemostasia consta de 4 fases: vasoconstricción, formación de trombo sobre la superficie vascular lesionada, formación de fibrina que refuerce el trombo y eliminación del depósito de fibrina.

2.3.1.- VASOCONSTRICCIÓN

El inicio de la respuesta hemostática en el organismo se desencadena con la lesión vascular. Esto estimula los receptores de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos que genera una respuesta del sistema nervioso simpático, originando la vasoconstricción del vaso. Este fenómeno, que dura unos 30 segundos, permite la estasis de la circulación sanguínea favoreciendo la formación del trombo.

2.3.2.- FORMACIÓN DE TROMBO

El trombo plaquetario constituye la hemostasia primaria o convencional. Consta de dos fases:

2.3.2.1.- ADHERENCIA PLAQUETARIA

La lesión vascular genera la exposición de estructuras subendoteliales. Los eritrocitos, enlentecidos por la vasoconstricción, ocupan el centro de la luz vascular, desplazando las plaquetas al margen vascular, favoreciendo el contacto de estas con las estructuras

subendoteliales. Con la colaboración de unas glicoproteínas de la membrana plaquetaria y el factor de Von Willebrand, las plaquetas se adhieren a través de estas glicoproteínas al subendotelio.

2.3.2.2. AGREGACIÓN PLAQUETARIA

El paso del calcio al citoplasma genera una contracción plaquetaria que favorece el enlace de las glicoproteínas de membrana plaquetaria GP IIb-IIIa con el fibrinógeno, permitiendo la formación de puentes interplaquetarios.

Factores que favorecen la contracción plaquetaria son el tromboxano y la trombina, quien actúa a través de la estimulación de la síntesis de tromboxano y favoreciendo la liberación de ADP de los gránulos intracitoplasmáticos que aumentan el calcio intracelular.

2.3.3.- FORMACIÓN DE FIBRINA

Se entiende por coagulación plasmática a la transformación de fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble) gracias a la trombina, que se forma por la activación de la protrombina a través de la activación en cascada de los factores de la coagulación. Existen tres tipos de factores:

- dependientes de la vitamina K: **protrombina, VII, IX, X.**
- Todos estos factores se sintetizan en los hepatocitos. Con excepción de la trombina, estos factores no se consumen con el proceso de coagulación y se hallan en el suero.
- sensibles a trombina: **fibrinógeno, V, VII, XIII.**
 - factores de contacto: **XII, XI, precalicreína, cininógeno**

La coagulación consta de dos fases:

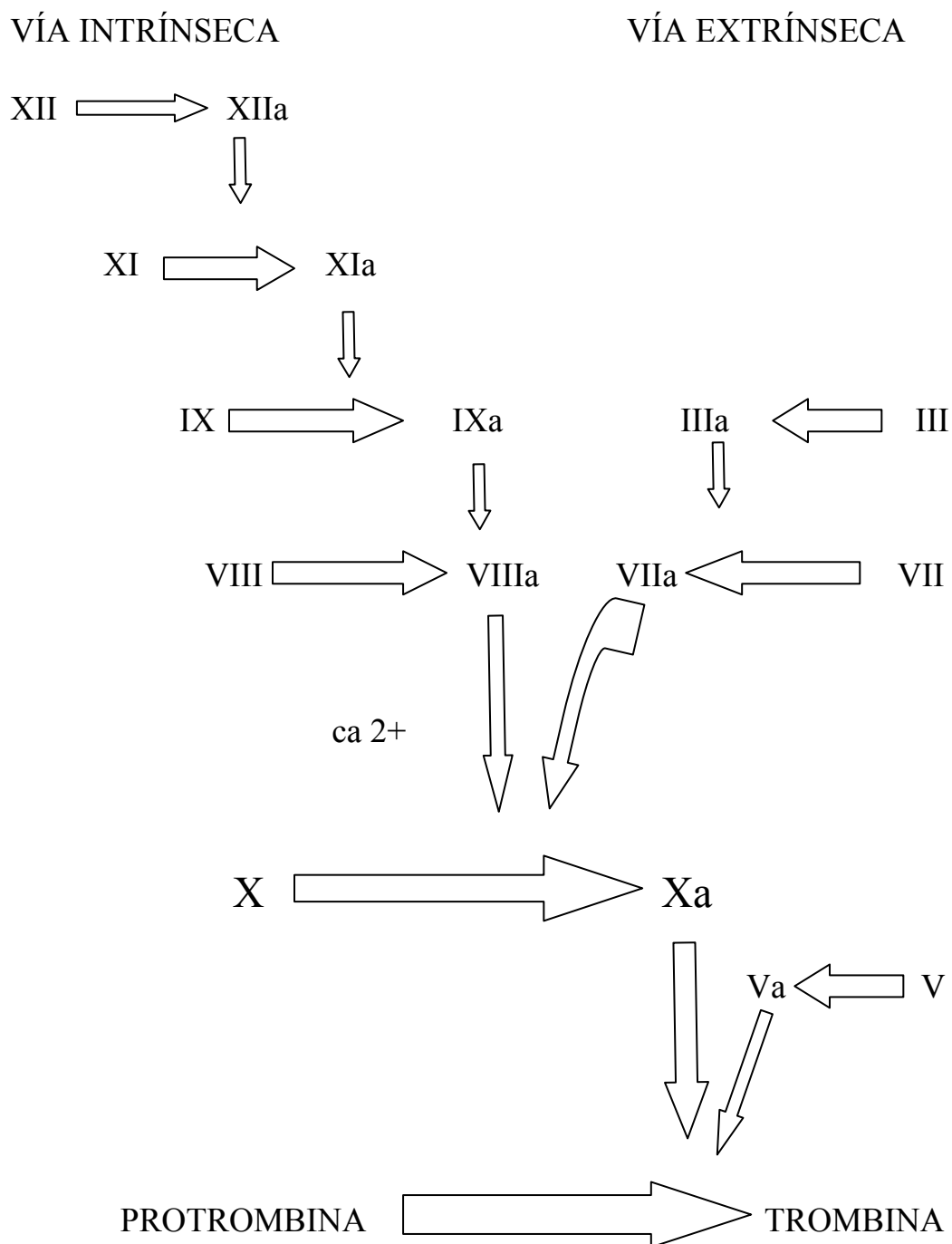
2.3.3.1.- TRANSFORMACIÓN DE PROTROMBINA EN TROMBINA

Dicha transformación se realiza a través de dos sistemas:

- sistema intrínseco: se inicia con la activación del factor XII gracias a la superficie del endotelio. Este factor favorece la transformación del factor XI al XIa. Este último, junto con la presencia del calcio, permite la activación del factor IX a IXa, que con la presencia de calcio, fosfolípidos y el factor VII permiten la transformación de factor X a Xa.

- sistema extrínseco

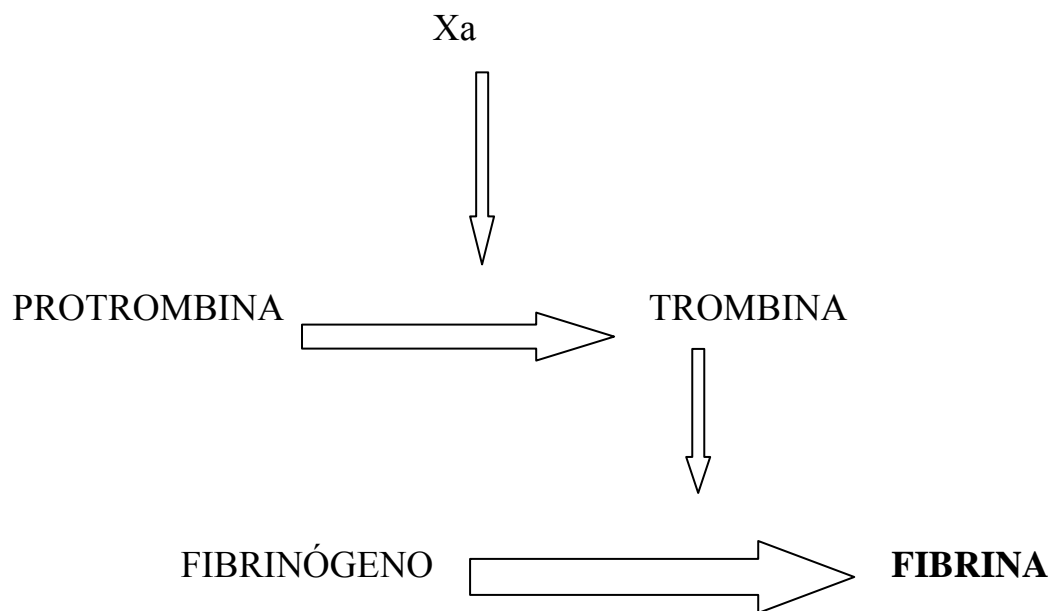
Con la formación del factor Xa, sea a través de la vía intrínseca o de la extrínseca, se inicia el proceso final de la coagulación, que es la transformación de protrombina en trombina.



2.3.3.2.- TRANSFORMACIÓN DEL FIBRINÓGENO EN FIBRINA

La trombina permite la formación de fibrina a partir de fibrinógeno. Libera de la molécula de fibrinógeno 4 péptidos de bajo peso molecular

(fibrinopéptidos A y B) de las cadenas α y β . Una vez liberada, se genera la redistribución de las densidades de carga eléctrica en la molécula de fibrinógeno, que determina la unión de monómeros creando polímeros. Al principio estos polímeros son solubles. La estabilización de la fibrina la determina el factor XIII, activado por la trombina en presencia de calcio.



El fibrinógeno, activado por la trombina, se transforma en fibrina polímero II, con gran acción anticoagulante y cicatricial al unirse al colágeno a través de la fibronectina, vibronectina, trombospondina y factor de Von Willebrand (21).

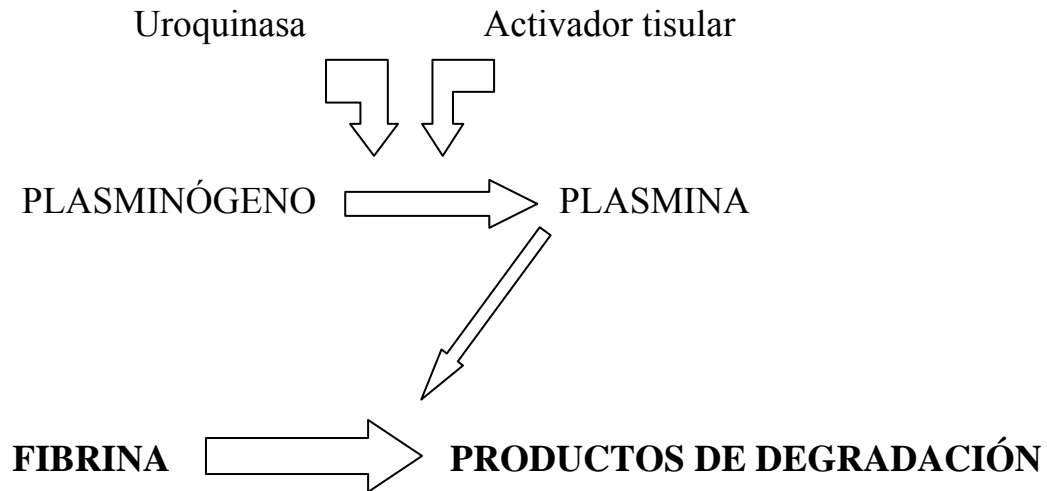
2.3.3.3.- INHIBIDORES NATURALES DE LA COAGULACIÓN

Existen dos tipos de inhibidores de la coagulación:

- Inhibidores serinoproteasas: Los dos inhibidores principales son la **antitrombina III**, inhibidor principal de la trombina formando con esta un complejo irreversible, constituyendo el 75% del poder antitrombínico plasmático, y la **α 2-macroglobulina**, que forma el 25 % restante. Otros inhibidores menos importantes son α 1-antitripsina, C1 inhibidor, α 2-antiplasmina y co-factor II heparina.
- Inhibidores de los factores V y VIIa :proteína C, proteína S y el inhibidor de la actividad de la proteína C.

2.3.4.- FIBRINOLISIS

Consiste en la destrucción de la fibrina en productos de degradación gracias a la acción de la plasmina. Esta se forma a partir del plasminógeno, con la acción del activador tisular y la uroquinasa.



Existen algunos inhibidores del proceso de fibrinólisis, como las antiplasminas α_2 -antiplasmina y α_2 -macroglobulina y el inhibidor del activador que cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina.

2.4.- FACTORES HEMOSTÁTICOS EXTRÍNSECOS

En la actualidad, existen diferentes técnicas para facilitar la hemostasia y la cicatrización de los tejidos: métodos mecánicos (ligadura,..), materiales con actividad energética (instrumentos fototermiales, energía piezoeléctrica,..) y materiales biológicos hemostáticos, que incluyen los siguientes grupos:

- **MATERIALES ESPONJOSOS:** formados por el colágeno y la celulosa.
- **MATERIALES LÍQUIDOS:** en ellos se incluyen las colas de fibrina.
- **MATERIALES MIXTOS:** compuestos por colágeno o gelatina sobre el que se aplica un material líquido.

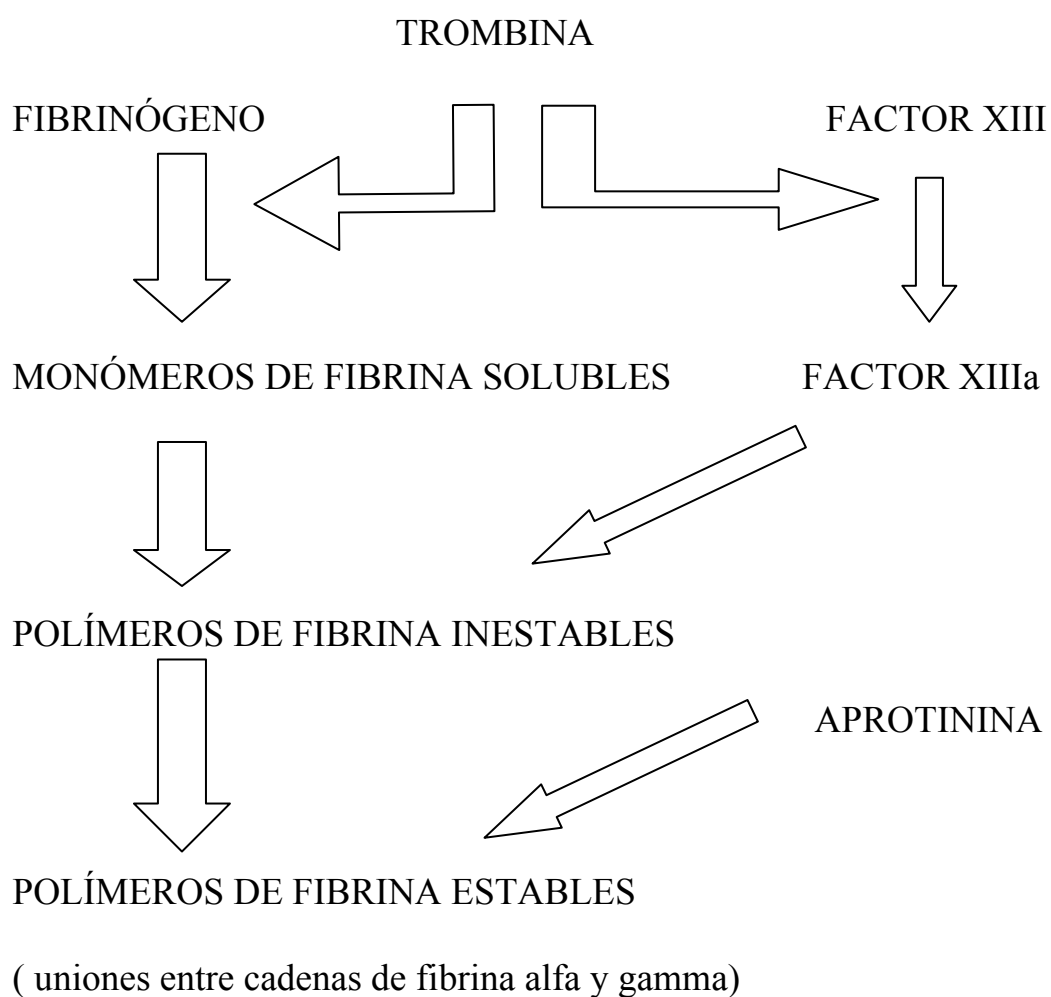
2.4.1.- MATERIALES ESPONJOSOS

Están compuestos por colágeno y factores activadores de los trombocitos. Su principal ventaja es que actúan como una barrera física favoreciendo la coagulación de la sangre, dando una gran flexibilidad. Sin embargo, su mayor inconveniente es que precisa de la presión digital para realizar su función. Si la superficie sobre la que se aplica es de difícil compresión el material no es efectivo.

2.4.2.- MATERIALES LÍQUIDOS

Están compuestos por los siguientes componentes plasmáticos: fibrinógeno, trombina, factor XIII y en ocasiones antifibrinolíticos, que variarán en función del producto. Estos materiales se administran mediante dos dispositivos separados, en uno contiene fibrinógeno y factor XIII y en otro la trombina, calcio y el agente antifibrinolítico para prevenir la rápida fibrinólisis, que se mezclarán en el momento justo de su administración.

Cuando se aplica sobre la superficie, se mezclan los dos componentes de cada jeringa desencadenando la última fase de la cascada de la coagulación. El fibrinógeno, al entrar en contacto con la trombina, se transforma en monómeros de fibrina solubles, los cuales se unen inicialmente mediante puentes de hidrógeno y posteriormente, se crean uniones más fuertes mediante puentes covalentes entre los polímeros de fibrina formando un coágulo semirígido. La trombina también activa el factor XIII el cual, con la presencia de calcio, facilita la formación de uniones covalentes entre los polímeros de fibrina.



La cola de fibrina se reabsorbe por los macrófagos y fibroblastos en dos semanas. El mecanismo de acción descrito es común en todas las colas. La diferencia entre estas radica en la velocidad de formación del coágulo, su adherencia y durabilidad, lo cual viene determinado por la concentración de fibrinógeno y trombina, el origen de estos elementos, la presencia de otras proteínas adicionales, la concentración de calcio y la temperatura necesaria para realizar dichas reacciones. Como característica común destaca su gran eficacia y su rápida absorción. Sin embargo, respecto a los materiales esponjosos tiene el inconveniente de su menor consistencia, siendo más fácil su eliminación con la sangre. En el estudio de Raccuia (71) sobre hemostasia en el riñón de rata se compara la acción hemostática de los materiales esponjosos (colágeno microcristalino), celulosa, colágeno modificado y líquidos (cola de fibrina), concluyendo que la cola de fibrina era el agente más eficaz en el control de la hemorragia, requiriendo menor tiempo para controlar la hemorragia. Sin embargo, en otro estudio donde se comparan agentes esponjosos versus líquidos tras una resección hepática (20), concluyeron que la aplicación de uno u otro dependerá de las características específicas de cada material en una situación u otra.

Respecto a la presencia de antifibrinolíticos, no todas las colas disponen de este componente, variando su origen en función del producto. En USA el más utilizado es el ácido epsilon aminocaproico y en Europa la

aprotinina (72,73). Existen diversos artículos que defienden el uso de inhibidores de la fibrinólisis junto con las colas de fibrina para aumentar su acción hemostática al retrasar la fibrinólisis fisiológica. Sin embargo, otros autores rechazan su uso al asociarse a otros efectos. En el estudio in vitro de Marx et al (74) analizando el papel de la aprotinina sobre la cicatrización y capacidad de adhesión en la piel de ratas, se concluye que la aprotinina, al retrasar la fibrinólisis, también supone un retraso en la cicatrización y formación del tejido de granulación, por lo que dicho producto no supone ningún beneficio para el período de reparación de tejidos. También se ha publicado respecto al uso asociado de factor XIII y sus posibles beneficios en la hemostasia. En el estudio in vitro de Dickneite et al (75) sobre la hemostasia en carótidas de cerdo, se concluye que dicho factor es eficaz en la reducción de sangrado y mejora la hemostasia durante las suturas vasculares, contribuyendo de forma eficaz junto con las colas de fibrina para disminuir el tiempo de hemostasia.

Existen diferentes colas de fibrina, que clasificaremos en función del origen de sus materiales:

2.4.2.1.- COLAS DE FIBRINA AUTÓLOGAS

El uso de estos materiales ha ido en aumento, al disminuir el riesgo de transmisión viral o de priones, y su menor coste económico.

Existen dos tipos en función de su mecanismo de preparación:

- Formación de cola de fibrina a partir de la crioprecipitación: se utilizan crioprecipitados que contienen fibrinógeno y otros factores coagulantes. Al mezclar este con la trombina y el calcio, se transforma en monómeros de fibrina no covalentes, que con la ayuda del factor XIIIa forman una estructura tridimensional creando así un coágulo. Además, contiene fibronectina, importante factor remodelador durante la cicatrización. Dentro de este grupo destaca la cola CryoSeal® (Thermogenesis, Rancho Cordova, CA).
- Formación de cola de fibrina utilizando una conversión no fisiológica de fibrinógeno a fibrina con la ayuda de batroxobina (un veneno de serpiente). Esta proteasa cataliza el fibrinopéptido A en fibrinógeno, el cual se transforma en monómeros de fibrina-I solubles. Estos, en un pH alrededor de 10, se asocian de forma no covalente formando un coágulo. Dentro de este grupo se halla el Vivostat® (ConvaTec, Uxbridge, UK).

2.4.2.2.- COLAS DE FIBRINA HOMÓLOGAS

En estos materiales sus componentes se obtienen de plasma de sujetos donantes. Sus elementos se han tratado para descartar la transmisión

de virus. Dentro de este grupo destaca el Tissucol® (Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA) Tisseel® (Baxter, Hyland Inmuno), que contiene aprotinina como inhibidor de las proteasas y el Quixil® (Omrix Biopharmaceuticals SA, Nes Ziona, Israel), que contiene ácido tranexámico. Ninguna de estas colas contiene factor XIII.

COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES COLAS DE FIBRINA

ESTABILIDAD DEL COÁGULO

En el estudio de Buchta et al (76) se compara la estabilidad del coágulo formado por las diferentes colas después de incubar el coágulo a temperatura de 37°C durante 24h, valorando la ausencia de licuefacción de este. Tanto el CryoSeal® como Vivostat® (la fórmula que no contiene ácido tranexámico) muestran in vitro una disolución completa a las 24h, mientras que Tissucol/Tisseel® (Baxter AG; Vienna, Austria) y Vivostat® (fórmula que contiene ácido tranexámico) se mantienen estables hasta el 4º día, siendo disueltos al 5º día. In vivo el modelo es reproducible. Mientras que CryoSeal® y Vivostat® en su fórmula sin ácido tranexámico presentan una lisis del coágulo completa a las 24h, el coágulo formado por Tissucol/Tisseel® y Vivostat® en su composición con ácido tranexámico

se mantiene hasta el 4 día, siendo parcialmente hidrolizado al 5º día para desaparecer por completo al 6º.

CAPACIDAD DE ADHESIÓN

En el estudio de Dickneite et al (19) se demuestra que las colas de fibrina que contienen menor concentración de fibrinógeno y factor XIII, como Quixil® presentan mayor adhesividad, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, otras colas como Tissucol/Tisseel® son las que presentan menor adhesividad.

HOMOGENEIDAD EN FUNCIÓN DE LA APLICACIÓN

En el estudio anterior se analizó el grado de mezcla de los diferentes componentes de las colas de fibrina y su homogeneidad al aplicarlo en spray sobre una superficie. Si analizamos su aplicación con bomba de aire, tanto el Tissucol Kit/Duploject® (Baxter, Hyland Inmuno) como el Beriplast P/Berijet® (Aventis Behring, Marburg, Germany) y el Quixil/triple® (Omrix) son los que mayor homogeneidad de sus elementos ofrecían al aplicarlo, siendo Bolheal® (Kaketsuken) y Hemamyst® (Haemacure) los que peor calidad de mezcla presentaban. Si valoramos su capacidad de mezcla al aplicar el spray vía manual, los resultados son comparables. Mientras que Fibrijet dual® (micromedics) es el que peor

homogeneidad presentaba al mezclar sus productos con spray manual, Beriplast P/Pantaject®, Tisseel® son los que mayor homogeneidad presentaron.

HEMOSTASIA PRECOZ

En un modelo experimental con hígado de conejo, se aplicaba cada una de las colas de fibrina sobre la superficie de sección del mismo, valorando su actividad hemostática durante los primeros 5 minutos después de su aplicación. Beriplast P® (Aventis Behring, Marburg, Germany), Tisseel® y Beta® (beta Miomedical) fueron las tres colas con una capacidad hemostática del 100% tras la primera aplicación. Sin embargo, Bolheal®, Biocol® (LFB) y Quixil® consiguieron solo el 40%, 20% y 30% respectivamente de capacidad hemostática en el modelo animal tras la primera aplicación.

HEMOSTASIA TARDÍA

Se valora la hemostasia a los 7 días de su aplicación. Tisseel® y Quixil® son las 2 colas con menor capacidad hemostática a largo plazo. Realizando un análisis histológico de las piezas, se observa que aquellas colas que carecen de factor XIII presentan una lisis más rápida del coágulo.

Las que ofrecen mayor capacidad hemostática son Beriplast P/Pantaject®, Tissucol® y Bolheal®.

SEGURIDAD

La selección de los pacientes donantes es extremadamente escrupulosa para evitar la transmisión de virus. Además, estas colas son tratadas a altas temperaturas para evitar la posible transmisión de algún virus. No obstante, el VHA y provirus B19, son resistentes a elevadas temperaturas y otros métodos convencionales de purificación (19,21,77).

Existen resultados sobre seguridad a largo plazo, que varían en función del tipo de cola de fibrina utilizada. Por ejemplo, se ha observado, experimentalmente en animales (78,79), que aquellas colas que contengan ácido tranexámico está absolutamente contraindicada su utilización en el sistema nervioso central por el riesgo de convulsión.

RAPIDEZ DE APLICACIÓN

Algunas colas de fibrina como Tissucol® precisan de una elaboración mayor para su aplicación. Al precisar de su congelación para su conservación, es preciso descongelarlo antes de su aplicación sobre la superficie. Esto requiere que su utilización debe predecirse con antelación, unos 30 minutos aproximadamente.

FACTOR XIII Y APROTININA

En el estudio de Dickneite et al (19) observan que las colas de fibrina que contiene factor XIII presentan una mayor capacidad hemostática, dando mayor estabilidad al coágulo formado, demostrando un menor sangrado en las suturas vasculares.

También existe controversia sobre el papel del factor XIII y la aprotinina en estas colas. En el estudio de Kheirabadi et al (77) comparan la actividad hemostática de una cola de fibrina sin inhibidor de la fibrinolisis como Crosseal® (American Red Cross) con el Tisseel® (el cual contiene aprotinina). En este estudio experimental no se observan diferencias entre ambas colas, concluyendo que la adición de aprotinina a dichos materiales no aumenta el poder hemostático de estos. En otro estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado de Schwartz et al (21) se compara la función hemostática del Crosseal® respecto otros agentes hemostáticos de aplicación tópica tras una resección hepática, observando una disminución del tiempo requerido para realizar hemostasia con la aplicación de Crosseal®.

2.4.3.- MATERIALES MIXTOS: ESPONJOSOS Y LÍQUIDOS

Constituyen una nueva generación de agentes hemostáticos externos formados por una matriz de colágeno o gelatina a la que se aplica una cola

de fibrina para aumentar su capacidad hemostática y de sellado. Dentro de este grupo se encuentran dos tipos: Floseal® (Baxter, Fremont, California, U.S.A) y Tachosil® (Nycomed, Linz, Austria).

Floseal® está formado por una matriz de gelatina y por trombina que se mezclan justo antes de su aplicación. En cuanto al primer componente, la gelatina se obtiene de colágeno de corion bovino el cual sufre un proceso de gelatinización al establecerse uniones estables con glutaraldehidos hasta convertirse en un gel granular que se envasa en una jeringa estéril. Todo este proceso es realizado con la mayor esterilidad y seguridad, disminuyendo el riesgo de transmisión viral. La trombina es de origen bovino, y se obtiene a partir de la crioprecipitación, proceso ya citado anteriormente. En el momento de aplicarlo se mezclan los dos componentes de cada una de las jeringas sobre la superficie, actuando de forma sinérgica. Los gránulos de gelatina forman, en contacto con la sangre, un sellado temporal, reduciendo el sangrado. Además, al tener la forma de gránulos, es más fácil aplicarlos sobre superficies irregulares porque penetran correctamente en las irregularidades de la superficie. La sangre que consigue pasar a través de dichos gránulos entra en contacto con la trombina, que junto con el fibrinógeno que contiene la sangre forman un coágulo estable al formar polímeros de fibrina estables. Este coágulo no se degradará hasta 6-8 semanas.

Tachosil® es un agente hemostático compuesto por matriz de colágeno equino, junto con fibrinógeno y trombina humana. A diferencia de sus homólogos TachoComb® (Nycomed Pharma, Linz, Austria) y TachoComb H® (Nycomed Pharma, Linz, Austria), el primero no contiene elementos bovinos. TachoComb® contiene fibrinógeno humano pero trombina bovina y aprotinina del mismo origen. TachoComb H® está formado por fibrinógeno y trombina de origen humano, pero aprotinina de origen bovino.

COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES MATERIALES

CAPACIDAD DE ADHESIÓN

En un estudio experimental de Carbon al aplicar los diferentes productos sobre pleura animal y aplicar una presión se observa que la capacidad de adhesión y resistencia es mayor en TachoSil® respecto a otras colas de fibrina o preparados de colágeno y fibrina como TissuFleece® E (Baxter, Heidelberg, Germany), TissuFoil® E (Baxter, Heidelberg, Germany), Vicryl®-Net (Ethicon, Norderstedt, Germany) o Beriplast® HS. Sin embargo, en otro estudio experimental sobre hueso comparando colágeno microcristalino y gelatina de trombina, Cobden (80)

concluye que el material esponjoso es el más efectivo en el control del sangrado.

HEMOSTASIA TARDÍA

Floseal® contiene una gelatina compuesta por gránulos, estos están perfectamente integrados dentro del coágulo formando una única estructura. Esto dificulta más la eliminación del coágulo. En cambio, en TachoComb® el colágeno supone una superficie donde posteriormente se puede desarrollar un coágulo, siendo más fácil su eliminación al no estar íntimamente adherido al coágulo.

SEGURIDAD

TachoSil®, al estar formado por fibrinógeno y trombina de origen humano, no presenta el riesgo de inmunización por material bovino. Sin embargo, no hay que olvidar que el origen de la matriz de colágeno es bovino. En cambio, TachoComb® y TachoComb H® tienen mayor riesgo de inmunización y transmisión de priones al contener mayores componentes de origen animal. Floseal® tampoco está exento de riesgos. Los gránulos de gelatina son de origen equino, también con riesgo de inmunización para el paciente.

A diferencia de otras colas de fibrina, Floseal® no contiene fibrinógeno, sino tan solo trombina. De esta forma, este producto es ineficaz en aquellos pacientes con déficit de fibrinógeno (incidencia de 1/1.000.000) (81). Además, para actuar necesita de la presencia de sangre que es quien aportará el fibrinógeno necesario. Esto representa una gran ventaja respecto otras colas de fibrina como Tisseel®, Hemaseel® (Healthcare Corp) o CoStasis®/Dynastat® (Haemacure Corp/ Cohesion corp), que sólo pueden actuar ante una superficie totalmente seca sin signos de sangrado reciente.

RAPIDEZ DE APLICACIÓN

Ambos productos no precisan de gran dificultad para su aplicación. Comparándolos entre ambos, FloSeal® contiene dos jeringas que hay que aplicar los elementos de cada una de ellas para su acción. Sin embargo, TachoSil® es un producto que se aplica directamente, sólo precisa humedecerlo. Además, a diferencia de algunas colas de fibrina, se mantiene a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante un período de 3 años. Sin embargo, TachoSil® precisa de una superficie totalmente seca antes de aplicarlo, mientras que FloSeal® no es tan restrictivo sobre su uso en superficies humedecidas, pudiéndose aplicar sobre sangrado reciente.

2.5- EL PAPEL DE LA COLA DE FIBRINA EN CIRUGÍA HEPÁTICA

El uso del fibrinógeno asociado a la trombina se inició en 1944. Pero su comercialización en Europa como elemento hemostático, fibrótico y como mecanismo de transporte de fármacos (quimioterápicos y antibióticos) fue a partir de 1978 (19). En USA, su comercialización no fue tan extendida por la aparición de efectos secundarios relacionados con un componente del Tissucol®, la trombina bovina. Actualmente, con el uso de los crioprecipitados obtenidos del propio paciente, su uso se ha estandarizado (20).

¿Cuál es el papel de la cola de fibrina Tissucol® en cirugía hepática?

El Tissucol® es ampliamente utilizado en distintos campos de la cirugía. Algunos estudios demuestran su eficacia en las lobectomías pulmonares al disminuir la incidencia de fistulas bronquiales y en extracciones dentarias en pacientes hemofílicos como elemento hemostático (19,20,77).

Sin embargo, en el ámbito de la cirugía hepática existe en la literatura gran controversia sobre su eficacia hemostática y bilistática, así como la definición del mejor agente hemostático para aplicar en el lecho de

resección tras la hepatectomía. En cuanto al primer aspecto, hasta el momento actual, la cola de fibrina Tissucol® se usaba de forma estandarizada en Europa en las resecciones hepáticas con finalidad hemostática (73,82,83), bilistática (41) y como prevención de abscesos intraabdominales, sin numerosos estudios prospectivos aleatorizados que analizaran su eficacia (19,21). Sin embargo, en los últimos años, en USA han surgido diversos estudios que cuestionan su uso.

Respecto a cuál de los agentes hemostáticos es el que mayor eficacia presenta en cirugía hepática la literatura respecto a este tema es muy dispar, en parte porque muchos estudios que tienen como objetivo analizar el papel hemostático de dichos agentes presentan errores metodológicos, al aplicar indistintamente materiales hemostáticos líquidos, esponjosos o mixtos, variación en la composición de dichos materiales, no utilización de un método estandarizado de aplicación del material a estudio (bomba de aire, sistema manual,..) , usos clínicos distintos y dificultad en la definición de los parámetros evaluados (fístula biliar, hemorragia postoperatoria,..). Esto genera que sea difícil extraer conclusiones de muchos estudios publicados.

Cuáles son las razones que justifican el uso de hemostáticos locales en cirugía hepática?

1.- Existen pocos estudios prospectivos aleatorizados que demuestren la

eficacia de la cola de fibrina Tissucol® en resecciones hepáticas (19,22,23,77,84,85). Algunos estudios que defienden su uso se basan en análisis retrospectivos (23). La dificultad de diseño de estudios a doble ciego y la valoración de la eficacia de la cola de fibrina con datos objetivos, hacen que las conclusiones de muchos estudios sean cuestionables. Dicha dificultad radica en el hecho que es el propio cirujano quien valora la respuesta a la cola de fibrina en el mismo acto quirúrgico, muchas veces basándose en datos macroscópicos sin un análisis con parámetros objetivos (19,77). Por ejemplo, en el estudio de Eder et al (84) se demuestra que el uso de cola de fibrina disminuye el débito del drenaje intraabdominal, disminuyendo la secreción de sangre o bilis a través del drenaje. Sin embargo, no demuestra que la cola de fibrina disminuya con diferencias estadísticamente significativas la incidencia de hemorragia o fístula biliar.

El grupo de Clavien (22) et al defiende el uso de la cola de fibrina respecto el colágeno al disminuir la hemorragia después de una resección hepática. Sin embargo, define hemostasia como el tiempo precisado (dentro de los primeros diez minutos) para conseguir la ausencia de hemorragia intraoperatoria sobre la superficie de sección hepática tras la aplicación de la cola de fibrina, comparando el tiempo que tardan el grupo Tissucol® frente al grupo control. No analiza la repercusión clínica en el enfermo (hemoperitoneo, hematoma en el lecho quirúrgico,..), sólo la hemostasia

intraoperatoria. Igual crítica merece el estudio de Frilling (86), en este caso utilizando el material mixto Tachosil®. También Noun (85) en su estudio demuestra una disminución del débito del drenaje y de la concentración de bilirrubina durante los primeros 3 días en el grupo que se aplicó la cola de fibrina, pero no presenta ningún impacto sobre la morbimortalidad.

Muy interesante son las recientes investigaciones como la de Hayashibe et al (50), donde demuestra en un estudio prospectivo aleatorizado que el uso de cola de fibrina asociado a ácido poliglicólico sobre el lecho de resección previene con diferencias estadísticamente significativas la aparición de fístula biliar respecto al uso aislado de cola de fibrina, sin demostrar diferencias respecto al sangrado postoperatorio.

2.- Algunos autores afirman en estudios prospectivos aleatorizados que la eficacia del sellante fibrilar en hepatectomías es equiparable a la de otros productos hemostáticos como el Surgicel® (Johnson & Johnson, (81) o el colágeno microcristalino (19,77), sin demostrar ninguna ventaja respecto a estos.

3.- Diversos estudios han demostrado su ineficacia con diferencias estadísticamente significativas en la prevención de fístulas biliares en hepatectomías (19,41,46,72,77,87).

4.- Elevado coste del uso de la cola de fibrina

5.- Dado que se trata de una sustancia exógena, puede desencadenar efectos secundarios. Hasta finales de los años 80, la trombina usada en el sellante fibrilar era bovina, desencadenando en algunos pacientes coagulopatía por reacción inmune al crear anticuerpos antitrombina y factor V, en forma de: coagulación intravascular diseminada por IG antitrombina, shock anafiláctico por IG E antitrombina y muerte por déficit de factor V mediado por antifactor V (20). Otro efecto secundario de la trombina bovina era la posibilidad de transmisión de encefalopatía espongiforme (20).

Actualmente, se ha sustituido la trombina bovina por la humana. Sin embargo, los antifibrinolíticos que se usan son de origen bovino. Como consecuencia, aunque se intenta purificar al máximo la sustancia antifibrinolítica, no se puede asegurar con certeza absoluta la imposibilidad de reacciones autoinmunes o la transmisión de priones bovinos.

Además, el uso de componentes humanos como el fibrinógeno o la trombina humana tampoco están exentos de efectos secundarios. A pesar de tratar estas sustancias a elevadas temperaturas, de una selección estricta de los donantes (se analiza la presencia de anticuerpos anti-VHC, VHB, y HIV

en sangre periférica), rechazando aquellos que tienen dichos anticuerpos, historia familiar de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob o antecedentes personales de transplante de córnea, duramadre o tratamiento hormonal con GH o gonadotropina, puede transmitirse algunos virus del donante al receptor, como el HIV, si el donante se encuentra en período ventana, o el VHA y provirus B19, virus resistentes a elevadas temperaturas y otros métodos convencionales de purificación (19,21,77).

III.
HIPÓTESIS

3.- HIPÓTESIS

La morbilidad y mortalidad postoperatoria tras la resección hepática se relacionan con la hemorragia peroperatoria y la incidencia de fístulas biliares postoperatorias (13,41,55,88-91).

Una de las fuentes tanto de hemorragia como bilirragia son los pequeños vasos y canalículos del área de transección. La mejoría de las técnicas de transección ha reducido la incidencia de estas complicaciones. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y en el manejo peroperatorio, la hemorragia y la fístula biliar siguen siendo las complicaciones más frecuentes tras la hepatectomía, siendo los factores pronósticos de morbimortalidad más importantes. Por ello, en cirugía hepática actualmente se sigue investigando sobre el control de estas complicaciones.

El correcto estudio preoperatorio, el manejo anestésico, el conocimiento y manejo de los diferentes tipos de pinzamiento, y las mejorías en el instrumental quirúrgico han sido y siguen siendo los pilares de la realización de las hepatectomías con baja morbimortalidad.

Con la intención de reducir principalmente la hemorragia y bilirragia de pequeño vaso, se ha descrito la utilización de diferentes productos hemostáticos basados en la activación de la última fase de la cascada de la

coagulación, favoreciendo la hemostasia y cicatrización. Existen tres tipos de materiales biológicos hemostáticos: materiales esponjosos, formados por colágeno y celulosa; materiales líquidos, en los que se incluyen las colas de fibrina, y materiales mixtos, compuestos por colágeno o gelatina sobre el que se aplica un material líquido. Dentro de los materiales líquidos uno de los más utilizados hasta la actualidad en nuestro medio es la cola de fibrina Tissucol®. Está compuesto por fibrinógeno, trombina, y aprotinina, que se administran mediante 2 dispositivos separados. Cuando se aplica sobre la superficie hepática, se mezclan los dos componentes de cada jeringa. El fibrinógeno, al entrar en contacto con la trombina, se transforma en monómeros de fibrina, que al unirse entre ellos forman polímeros de fibrina, constituyendo un coágulo semirígido. La aprotinina previene la fibrinólisis precoz del coágulo al actuar como antifibrinolítico.

La aplicación de la cola de fibrina Tissucol® sobre el lecho de resección podría mejorar el control de la hemorragia y bilirragia de pequeño vaso. Con ello se reduciría la incidencia de fístula biliar y hemorragia postoperatoria, los dos caballos de batalla de la cirugía hepática. Sin embargo, en la literatura existe gran controversia sobre su eficacia hemostática y bilistática, así como la elección del mejor agente hemostático para aplicar en el lecho de resección tras la hepatectomía. En Europa, hasta el momento actual, la cola de fibrina se usaba de forma

estandarizada en cirugía hepática con finalidad hemostática, bilistática y como prevención de abscesos intraabdominales, sin estudios prospectivos aleatorizados que analizasen su eficacia (19,21). Sin embargo, en los últimos años, a raíz de la obtención de idénticos resultados en cuanto a morbimortalidad en USA sin el uso de este producto, han surgido diversos estudios no controlados que cuestionan su uso, incluso algunos han demostrado su ineficacia con diferencias estadísticamente significativas en la prevención de fístulas biliares (19,41,46,72,77,87).

IV.

OBJETIVOS

4.- OBJETIVOS

1.- El objetivo primario es determinar la utilidad de la cola de fibrina (Tissucol®) en la disminución de la hemorragia del lecho de resección tras la hepatectomía

- Evaluando la cuantía de la hemorragia intraoperatoria
- Analizando la hemorragia postoperatoria

2.- Los objetivos secundarios son:

- Evaluar la disminución de la aparición de fístulas biliares.
- Determinar la influencia de la cola de fibrina en la formación de abscesos intraabdominales tras la resección hepática.
- Determinar los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad después de una resección hepática.



V.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1.1- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y ALEATORIZACIÓN

Se ha realizado un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes a los cuales se les practica una resección hepática tanto por patología benigna como maligna.

Todos los pacientes fueron estudiados mediante tomografía axial computerizada convencional o helicoidal. En caso de alergia a contraste yodado, duda diagnóstica o esteatosis hepática importante se realizó resonancia magnética nuclear.

Las indicaciones y estrategia quirúrgica se decidieron en sesiones multidisciplinarias conjuntas con radiólogos y cirujanos.

Todos los pacientes recibieron información escrita y oral sobre el protocolo. A todos se les exigió el consentimiento informado firmado después de facilitarles la información para participar en el estudio.

Los criterios de inclusión de dicho estudio fueron:

- 1.- Hepatectomías mayores

- 2.- Hepatectomías menores
- 3.- Pacientes con cirrosis hepática en estadio Child Pough A
- 4.- Ausencia de contraindicación para el acto quirúrgico

Los criterios de exclusión para participar en el estudio fueron:

- 1.- Pacientes que no aceptaron su inclusión en el estudio
- 2.- Pacientes incluidos en otros protocolos

Los pacientes se aleatorizaron mediante el sistema de los sobres cerrados. Según esta aleatorización se distribuyeron en dos grupos:

Grupo Tissucol® sí : n = 150 pacientes

Grupo Tissucol® no: n = 150 pacientes

5.1.2.-TÉCNICA EMPLEADA

Todos los procedimientos fueron realizados por 4 cirujanos con amplia experiencia en cirugía hepática, con más de 50 resecciones hepáticas mayores por cada uno.

En caso de pacientes cirróticos, para confirmar su reseccabilidad, se midió el gradiente de presión portosistémico. Si éste era mayor a 10 mmHg, se desestimó la resección hepática.

La intervención se inicia mediante laparotomía media supraumbilical prolongada con una incisión sagital derecha o incisión en “J” (22). Sólo en aquellos casos en que fue necesaria la cirugía hepática y colónica izquierda combinada, se escogió la laparotomía media xifopúbica como incisión de elección. A continuación se procedió a la apertura del plano muscular y sección del ligamento redondo. Se explora el parénquima hepático mediante ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7,5 MHz con el Hawk Ultrasond Scanner Type 2102 (BK Medical®, Herlev, Dinamarca) para identificar las lesiones hepáticas a reseca, el tamaño y la relación con las estructuras vasculares hepáticas circundantes, así como la presencia de otras lesiones no diagnosticadas preoperatoriamente (23,41,85). Según los hallazgos se tomó la decisión definitiva de la técnica a realizar. Posteriormente se procedió a la movilización del hígado, seccionando los ligamentos triangular y falciforme, colecistectomía y canulación del conducto cístico, si el paciente no presenta colecistectomía previa. Se realiza el control del pedículo hepático con un torniquete y una cinta elástica “vessel-loop” por si se requiere pinzamiento hilar. En caso de hepatectomía mayor, se realizó abordaje extraglisoniano del pedículo derecho/izquierdo y sección del mismo con TA-30 vascular (United States Surgical Corporation, Norwalk,CT) (1,55). Cuando el tumor estaba localizado muy cerca del pedículo, la vena porta, la arteria hepática y el

conducto biliar se disecaron en el hilio abriendo la fascia peritoneal que los recubre. La vena porta se seccionó tras pinzamiento de la misma con un clamp vascular y se suturaron sus extremos con monofilamento irreabsorbible y sutura continua. La arteria hepática y el conducto biliar se ligaron y seccionaron. Posteriormente se marcó la superficie de parénquima hepático a reseca con electrocoagulador, y se inicia la transección del parénquima con el bisturí de ultrasonidos CUSA. Durante la transección se realiza una tracción del vessel-loop con el fin de evitar una lesión accidental del pedículo contralateral. Se realizó pinzamiento hiliar intermitente por períodos de 15 minutos, con intervalos de 5 minutos de reperfusión. Los pequeños vasos se coagularon con pinzas bipolares o cuando su tamaño es mayor se pinzaron en el lado reseca con clips metálicos y en el remanente se ligaron con sutura de seda. Tras la fase de transección se realizó hemostasia mediante coagulación de argón y/o “TissueLink” (TissueLink Medical Inc., Dover, NH). Se comprobó la bilistasia mediante la inyección de azul de metileno diluido al 10% a través del conducto cístico (39). Al inicio de la transección del parénquima hepático, se procedió a la aleatorización, desconociendo el cirujano el resultado de dicha aleatorización. Es necesaria realizarla en dicho momento por el tiempo que precisa este material hemostático en descongelarse a temperatura ambiente. Tras la transección del parénquima, el cirujano

conoció el resultado de la aleatorización, aplicando en los pacientes pertenecientes al grupo Tissucol® los 5 ml de cola de fibrina con difusor en el lecho quirúrgico y una esponja de colágeno absorbible (Johnson&Johnson, NJ) que se aplicó presionando manualmente. A los pacientes restantes no se les aplicó ningún tipo de material hemostático.

Posteriormente se colocaron uno o dos drenajes intraabdominales multiperforados cerrados de baja presión, uno de ellos siempre en el lecho de resección de la hepatectomía para evaluar la hemorragia postoperatoria y la bilirragia.

En todos los pacientes (exceptuando aquellos que presentaban laparotomía previa con cierre de la aponeurosis con malla) se aplicó una malla de polipropileno y un drenaje subcutáneo.

5.1.3.-PARÁMETROS EVALUADOS

Para evaluar la utilidad de la cola de fibrina, se procedió a la determinación de los siguientes parámetros:

PARÁMETROS GENERALES PREOPERATORIOS

- Datos epidemiológicos: edad, sexo, peso, IMC.

- Hepatopatía previa: cirrosis hepática, hepatopatía crónica, resección hepática previa, alcoholización o embolización portal previa, radiofrecuencia, embolización arterial previa
- Diagnóstico etiológico que justifica la resección hepática
- Quimioterapia preoperatoria
- Datos analíticos generales: Hemograma, función hepática, función renal

PARÁMETROS INTRAOPERATORIOS

- Peso de las gasas empleadas descontando su peso en seco
- Volumen del aspirador
- Hematocrito y hemoglobina intraoperatorio (valorado al finalizar la hemostasia)
- N° de concentrados de hematíes transfundidos intraoperatoriamente
- N° de “pools” de plaquetas transfundidas intraoperatoriamente
- N° de Unidades de plasma fresco transfundidas intraoperatoriamente
- Tipo de resección hepática
- Necesidad de pinzamiento vascular
- Tiempo de pinzamiento vascular

PARÁMETROS POSTOPERATORIOS

- Los días 1,2,3,4,5,6,7 y 14 postoperatorios se evaluaron los niveles plasmáticos de hemoglobina, hematocrito, alanina aminotransferasa

- (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), tiempo de protrombina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa y albúmina.
- Volumen diario de los drenajes intraabdominales. Se retiraron los drenajes cuando se comprobó que no existía fistula biliar ni ascitis infectada y el débito diario fue < 50 mL/día.
 - Volumen diario del drenaje subcutáneo
 - Características macroscópicas diarias del drenaje intraabdominal, clasificadas de la siguiente forma: seroso, hemático, serohemático y bilioso
 - Características macroscópicas diarias del drenaje subcutáneo, siguiendo la misma clasificación anteriormente citada
 - N° de concentrados de hematíes transfundidos en el postoperatorio
 - Ecografía de control a la semana de la intervención, clasificando los hallazgos ecográficos como: normal, ascitis, colección fluida, hematoma, bilioma.
 - Para la medición del área de transección hepática en el servicio de Patología, se utilizó un papel cuadriculado que se recortó siguiendo la superficie de resección en la pieza quirúrgica, midiéndose la superficie al sumar los cuadraditos.
 - Grado de esteatosis hepática ($<30\%$ ó $>30\%$) del parénquima reseado, en el estudio histopatológico.

- Estancia hospitalaria
- Reingreso del paciente y motivo del mismo.
- Mortalidad postoperatoria a los 30 días o antes del alta del paciente.
- Éxito (seguimiento de 6 meses)
- Necesidad de reintervención quirúrgica y motivo de la misma.
- Complicaciones postoperatorias específicas de la cirugía hepática: ascitis, insuficiencia hepática, fístula biliar, absceso intraabdominal
- Complicaciones postoperatorias generales de cualquier procedimiento quirúrgico.

Se indicó transfusión de concentrados de hematíes cuando los niveles plasmáticos de hemoglobina fueron $< 10\text{g/L}$, y unidades de plasma fresco cuando el tiempo de protrombina fue $>1,8$.

La hemorragia intraoperatoria se calculó mediante el control del hematocrito y hemoglobina intraoperatorio, peso de las gasas utilizadas en el acto quirúrgico y el volumen del aspirador. La hemorragia postoperatoria se estableció a partir de la cuantificación diaria del débito del drenaje intraabdominal situado en el lecho de resección y las características macroscópicas del líquido drenado, control seriado de hematocrito y hemoglobina y control radiológico con ecografía semanal. Las complicaciones biliares se diagnosticaron a partir de las características

macroscópicas del líquido drenado y la ecografía de control que descartará biliomas postquirúrgicos. Para identificar los abscesos en el lecho de resección se empleó la ecografía o la TC.

La ascitis postoperatoria fue definida por la salida de líquido intraabdominal >500 ml/día o aquella ascitis que requirió tratamiento y control médico. La insuficiencia hepática fue definida por un tiempo de protrombina < 50% del valor normal y/o valores plasmáticos de bilirrubina > a 50 μ mol/L en el 5º día postoperatorio o posteriormente y/o encefalopatía (12). La fístula biliar fue definida por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos postoperatorios: salida de bilis a través de la herida quirúrgica o salida de líquido con tinte biliar a través del drenaje con un valor de bilirrubina superior a los niveles plasmáticos, bilioma intraabdominal diagnosticado durante una reintervención o a través de un drenaje percutáneo, o evidencia colangiográfica de una fístula biliar. Se definió como fístula de bajo débito aquella con volumen drenado inferior a 200ml/24h (90), siendo la de alto débito aquella que presentó un volumen superior o igual a 200ml/24h.

5.2.-MÉTODO ESTADÍSTICO

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del hospital. Se solicitó

el consentimiento informado a todos los pacientes previamente a la técnica quirúrgica.

Todas las variables relacionadas con el estudio preoperatorio, la intervención quirúrgica, la evolución postoperatoria inmediata y el seguimiento se introdujeron de forma prospectiva en una base de datos informatizada.

Para la comparación entre variables cualitativas se utilizó el test de la Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. En la comparación entre variables cuantitativas se utilizó el test de la “t” de Student para variables independientes, en caso de comparación entre los dos grupos, y para datos apareados cuando se realizaron comparaciones dentro del mismo grupo en diferentes tiempos del estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana con rango cuando no seguían una distribución “normal”. En los casos en que los parámetros no siguieron la distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas.

En todos los casos el nivel de significación estadística se consideró que tenía que ser inferior al 5% ($p < 0,05$).

Para valorar qué otros parámetros, a parte de la principal variable del estudio (aplicación de Tissucol®) pueden influir en la presencia de complicaciones, se realizó un análisis univariante con todos los parámetros

estudiados en la base de datos informatizada (análisis “post hoc”). Aquellas variables con significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante fueron reintroducidas en el análisis de regresión logística multivariante, para definir qué parámetros eran factor pronóstico independiente en el desarrollo de las complicaciones.

El análisis estadístico se realizó en un PC IBM-compatible mediante el paquete informático SPSS 10.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

El tamaño muestral fue calculado con el PS (Power and Simple Size) programa de William D Dupont and Walton D Plummer (92). Se estableció como variable determinante para definir el tamaño de la muestra la incidencia de complicaciones intraabdominales tras hepatectomía en nuestro centro, que según estudios previos (13,30,93), era del 40%. Para demostrar una disminución de al menos el 30 % en la incidencia de complicaciones intraabdominales postoperatorias con el uso de Tissucol®, con el poder específico y el error de probabilidad tipo I de 0,05, dando una desviación Standard de 4, se calculó que se requerían 145 pacientes en cada grupo. Asumiendo la posibilidad de algún dato ausente en la base de datos tras aleatorizar, se decidió incluir un total de 300 pacientes.

En el estudio se realizó un importante esfuerzo en detectar diferencias en las complicaciones intraabdominales, ya que fue la variable más precisa y discriminativa de los parámetros evaluados; además se

objetivó un menor potencial en detectar diferencias en los resultados de otros parámetros.

5.3.- CONFLICTO DE INTERESES

Todos los miembros participantes en este estudio (doctorando, director y codirector de tesis) declaran la ausencia de conflicto de intereses con la industria farmacéutica responsable de la cola de fibrina Tissucol® en la realización de dicho proyecto de estudio.

VI.

RESULTADOS

6.-RESULTADOS

6.1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

El estudio se inició en Febrero del 2002 y finalizó en Noviembre del 2004. Durante este período se incluyeron 308 pacientes, de los cuales 8 fueron excluidos por participar en otro protocolo que se estaba desarrollando en nuestro centro durante ese mismo período (29).

De los 300 pacientes restantes, tras la aleatorización, a 150 se aplicó cola de fibrina (Tissucol®) en el lecho de resección y a los 150 restantes no se les aplicó ningún tipo de cola de fibrina.

El conjunto de datos preoperatorios en ambos grupos fueron homogéneos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

	COLA DE FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
SEXO n.(%)			
Hombre	91 (61)	104 (69)	0,12
Mujer	59 (39)	46 (31)	
EDAD (años)	62 ± 11	60 ± 11	0,99
PESO (Kg)	72,7 ± 10,7	72,6 ± 12,3	0,91
QUIMIOTERAPIA PREVIA n.(%)	61 (41)	57 (38)	0,64
ICTERICIA n.(%)	10 (7)	5 (3)	0,18

Tabla 6.1. Características de los pacientes (Homogeneidad de grupos)

La mayoría de pacientes intervenidos fueron varones con una edad media entre los 60-62 años para ambos grupos. El peso de los pacientes se situó alrededor de 73Kg. El porcentaje de pacientes que había recibido quimioterapia previamente a la intervención o que presentaba ictericia fue similar entre ambos grupos (tabla 6.1).

La incidencia de hepatopatía previa fue del 23%, con una distribución similar en los dos grupos, tal y como se detalla en la tabla 6.2. De los 32 pacientes del grupo cola de fibrina con antecedentes de hepatopatía (21%) destacan 24 con cirrosis o hepatopatía crónica, similar al grupo control, con 22 pacientes de 38. El tipo de hepatopatía se detalla en la tabla siguiente.

	COLA DE FIBRINA (n:32/150)	CONTROL (n:38/150)	P
HEPATOPATIA PREVIA n.(%)	32 (21)	38 (25)	0,34
CIRROSIS HEPÁTICA n.(%)	10 (7)	11 (7)	0,82
HEPATITIS CRÓNICA	14 (9)	11 (7)	0,53
ESTEATOSIS	1 (1)	2 (1)	0,56
ALCOHOLIZACIÓN TUMORAL PREVIA	0	1 (1)	0,32
RADIOFRECUENCIA PREVIA	1 (1)	0	0,57
RESECCIÓN HEPÁTICA PREVIA	5 (3)	11 (7)	0,12
EMBOLIZACIÓN HEPÁTICA PREVIA	1 (1)	2 (1)	0,57

Tabla 6.2. Tipo de hepatopatía en ambos grupos.

El principal diagnóstico que motivó la resección hepática fue la metástasis, sin diferencias entre ambos grupos. Dentro de estas, la mayoría tenían como tumor primario el cáncer colorrectal (97 en el primer grupo y 94 en el control). Otros tumores primarios fueron el linfopitelioma de base de lengua, neoplasia de mama, carcinoma de laringe, melanoma, tumor

carcinoide, tumor neuroendocrino y GIST. La segunda indicación en frecuencia fue el hepatocarcinoma, siendo del 13% del grupo Tissucol® y del 15% del control. El tercer lugar lo ocupó el colangiocarcinoma hiliar, correspondiendo al 5% para ambos grupos. Le siguieron el quiste hidatídico (3%), el colangiocarcinoma periférico (2% y 3% respectivamente) y finalmente otros diagnósticos, que correspondieron a un 9% y 7% respectivamente, destacando dentro de estos el adenocarcinoma de vesícula, adenoma, hemangioma, hepatolitiasis, quiste biliar oligodendrocítico, colangitis linfoplasmocitaria, inflamación crónica, contusión hepática, cistoadenocarcinoma, granuloma y linfoma B. En la siguiente tabla se detalla la distribución de las patologías por grupos.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
METÁSTASIS	103 (68)	100 (67)	0,91
carcinoma colorrectal	97	94	
linfopitelioma base lengua	1	0	
neoplasia mama	1	1	
carcinoma laringe	0	1	
melanoma	0	1	
carcinoide	1	1	
tumor neuroendocrino	3	1	
tumor GIST	1	1	
HEPATOCARCINOMA	19 (13)	23 (15)	
COLANGIOCARCINOMA HILIAR	7 (5)	8 (5)	
COLANGIOCARCINOMA PERIFÉRICO	3 (2)	4 (3)	
QUISTE HIDATÍDICO	5 (3)	4 (3)	
OTROS	13 (9)	11 (7)	
Adenocarcinoma de vesícula	6	2	
Adenoma hepático	1	2	
Hemangioma	1	3	
Hepatitis	1	1	
Quiste biliar oligodendrocítico	0	1	
Colangitis linfoplasmocitaria			
Inflamación crónica	0	1	
Contusión hepática			
Cistoadenocarcinoma	0	1	
Granuloma	1	0	
Linfoma B	1	0	
	1	0	
	1	0	

Tabla 6.3. Indicación de resección hepática

6.2.- CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS DE LOS PACIENTES

En ambos grupos predominó la resección hepática mayor sobre la menor, sin observarse diferencias entre ellos ($p=0,34$). En el grupo cola de fibrina se realizaron 87 hepatectomías mayores, siendo el 20% hepatectomías derechas ampliadas, el 15% hepatectomías derechas, el 13% izquierdas ampliadas, el 6% izquierdas y el 4% otras (hepatectomía medial,..). En el grupo control se realizaron 95 hepatectomías mayores, siendo el 21% hepatectomías derechas, el 18% derechas ampliadas, el 9% izquierdas, el 8% otras y el 7% hepatectomías izquierdas ampliadas, sin observarse diferencias entre ambos grupos ($p=0,14$). Respecto a las hepatectomías menores, en el grupo cola de fibrina se realizaron 63, el 25% de las cuales fueron bisegmentectomías, el 11% segmentectomías y el 6% resecciones limitadas. En el grupo control se realizaron 55, siendo el 16% bisegmentectomías, el 12% resecciones limitadas y el 9% segmentectomías, sin evidenciarse diferencias ($P=0,14$).

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
HEPATECTOMIA	87/ 63	95/55	0,34
MAYOR/MENOR			
Hepatectomía izquierda	9 (6)	13 (9)	
Hepatectomía izquierda Ampliada	19 (13)	11 (7)	
Hepatectomía derecha	23 (15)	32 (21)	
Hepatectomía derecha Ampliada	30 (20)	27 (18)	
Otras	6 (4)	11 (8)	
Bisegmentectomía	37 (25)	24 (16)	0,14
Segmentectomía	17 (11)	14 (9)	
Resección limitada	9 (6)	18 (12)	

Tabla 6.4.- Tipo de resección hepática efectuada

En cuanto al tiempo quirúrgico empleado, la media fue de 4,5 h aproximadamente, siendo superior para el grupo cola de fibrina con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$)

La asociación de otra técnica quirúrgica adicional a la resección hepática fue similar en ambos grupos. En 14 pacientes del grupo cola de fibrina (9%) se realizó una hepaticoyeyunostomía; en 8 casos por colangiocarcinoma, en 4 por adenocarcinoma de vesícula, y en 2 por metástasis hepática, una de ellas con invasión de la vía biliar principal que requirió resección de la misma. En el grupo control se realizó hepaticoyeyunostomía en 11 casos (7%); 8 por colangiocarcioma, 1 por adenocarcioma de vesícula, 1 por colangitis linfoplasmocitaria (el

diagnóstico diferencial prequirúrgico se planteaba con el tumor de Klatskin) y 1 caso por lesión de la vía biliar principal en un paciente intervenido por metástasis hepáticas.

Sin embargo, al analizar la necesidad de resección hepática contralateral sí que observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,007$), siendo más frecuente en el grupo control.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
DURACIÓN INTERVENCIÓN (min) (media ± SD)	282 ± 76.3	263 ± 73.1	0,027
HEPATICOYEYUNOSTOMIA n.(%)	14 (9)	11 (7)	0,53
RESECCIÓN HEPÁTICA CONTRALATERAL Y/O GESTO AÑADIDO n.(%)	50 (33)	73 (49)	0,007
ÁREA DE TRANSECCIÓN (cm²) (media ± SD)	75,3 ± 32,1	74,83 ± 36,2	0,92

Tabla 6.5.- Técnica quirúrgica

La media del área de transección hepática fue similar en ambos grupos (74-75 cm²).

6.2.1.- ANÁLISIS DE LA HEMORRAGIA INTRAOPERATORIA

La necesidad de pinzamiento hiliar fue parecida en ambos grupos, con un tiempo medio de 30 minutos. Cuarenta y tres pacientes no precisaron de pinzamiento, sin diferencias entre grupos.

El total de pérdidas hemáticas intraoperatorias fue similar para ambos grupos ($p=0,34$), alrededor de 800 mL. No hubo diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes que requirieron transfusión de concentrados de hematíes ni otros hemoderivados.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
PINZAMIENTO VASCULAR n.(%)	125 (83)	132 (88)	0,5
TIEMPO DE PINZAMIENTO (min)	31,8 ± 23,8	32,67 ± 23,3	0,75
PÉRDIDAS HEMÁTICAS mL (media ± SD)	883,9 ± 614	820,3 ± 522	0,34
Volumen aspirador	285,9 ± 289,5	275,56 ± 231,5	0,74
Peso gasas	590,9 ± 392,2	543,3 ± 381,3	0,30
TRANSFUSIÓN DE UNIDADES DE CH n(%)	20 (13)	18 (12)	0,57
UNIDADES DE CH TRANSFUNDIDAS (media ± SD)	0,24 ± 0,73	0,26 ± 0,85	0,83
TRANSFUSIÓN DE UNIDADES DE PLASMA FRESCO n(%)	2 (1)	1 (1)	0,56
TRANSFUSIÓN DE POOL DE PLAQUETAS n(%)	5 (3)	2 (1)	0,25

Análisis del sangrado intraoperatorio. CH: concentrados de hematíes.

6.3.- EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

6.3.1.-ANÁLISIS DE LOS DRENAJES

A todos los pacientes intervenidos se les dejó uno ó más drenajes intraabdominales en el lecho de resección. Se analizó el débito del drenaje diariamente y el total del volumen drenado, el tiempo de mantenimiento del drenaje y las características macroscópicas del líquido drenado, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, como se refleja en la tabla 6.7.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
Nº DRENAJES			
INTRAABD. n.(%)			
1	118 (79)	127 (85)	
2	30 (20)	22 (15)	0,39
3	2 (1)	1 (1)	
DÍAS DE DRENAJE	7,9 ± 5	7,13 ± 4,7	0,94
VOLUMEN TOTAL	1180,5 ± 2527,9	959,5 ± 1253	0,34
CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO n.(%)			
Seroso	68 (45)	58 (39)	
Hemático	6 (4)	7 (5)	0,64
Bilioso	11 (7)	13 (9)	
Serohemático	65 (44)	72 (48)	

6.7. Características de los drenajes

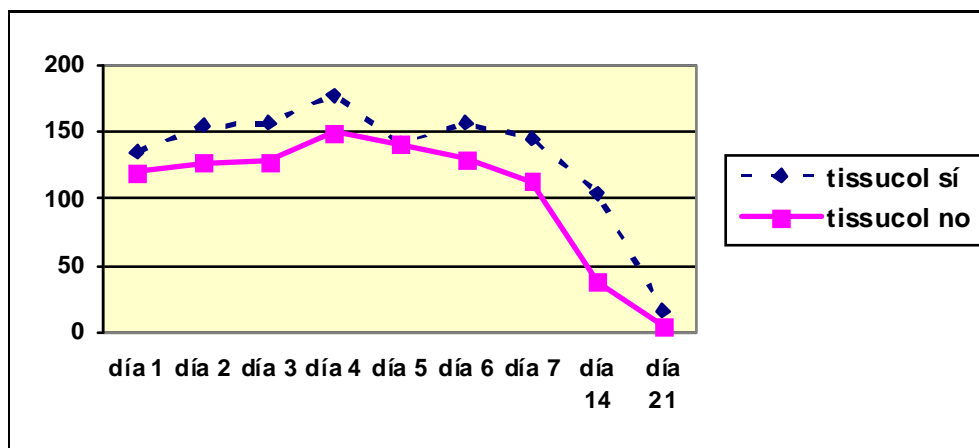


Figura 6.1. Volumen del drenaje intraabdominal

También se analizó el débito y características del drenaje subcutáneo, sin diferencias en ambos grupos.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
DRENAJE SUBCUTÁNEO n.(%)	1 21 (81)	122 (82)	0,58
DÍAS DE DRENAJE	3 ± 2.2	3,21 ± 2,5	0,55
VOLUMEN TOTAL	91,8 ± 130,6	115,6 ± 190,5	0,21

6.8. Características del drenaje subcutáneo

6.3.2.-CONTROL RADIOLÓGICO POSTOPERATORIO

En la mayoría de pacientes (85% en ambos grupos) se realizó una ecografía de control a los 7 días aproximadamente de la intervención para descartar la presencia de pequeñas colecciones en el lecho de resección,

abscesos o biliomas. Al 15% restante no se realizó control radiológico por dificultades organizativas durante el estudio.

La ecografía fue normal en el 60% de los casos. La distribución de los hallazgos ecográficos fue similar en ambos grupos, destacando un descenso de los abscesos del 50% en el grupos control, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,93$), (Tabla 6.9).

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
ECOGRAFÍA n.(%)	127 (85)	128 (85)	0,58
HALLAZGOS DE LA ECOGRAFÍA n.(%)			
Normal	85 (57)	89 (60)	0,93
Ascitis libre	14 (9)	12 (8)	
Colección fluida	11 (7)	14 (9)	
Hematoma	8 (5)	6 (4)	
Bilioma	3 (2)	4 (3)	
Absceso	6 (4)	3 (2)	

Tabla 6.9. Hallazgos ecográficos

6.3.3.- MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Para analizar el impacto real de la aplicación de la cola de fibrina en la prevención de complicaciones postquirúrgicas se dividió la morbilidad

en aquella derivada de la hepatectomía del resto de complicaciones generales.

La morbilidad global relacionada con la hepatectomía fue del 23% en cada grupo, entendiendo por ésta las complicaciones biliares globales (fístula biliar, bilioma, reintervención por fístula biliar del lecho de resección, reingreso por fístula biliar y bilioma), abscesos y complicaciones hemorrágicas globales (reintervención por hemoperitoneo relacionado con la línea de sección, hematoma en el lecho y reingreso por el mismo motivo). En ambos grupos la complicación más frecuente fueron las biliares, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,86$).

Las complicaciones quirúrgicas no relacionadas con la hepatectomía se detallan en la siguiente tabla, sin observarse diferencias entre grupos. En todos los casos fue necesaria la reintervención de los pacientes, como se observará en la tabla 6.11.

Dentro de las complicaciones médicas, destaca 18 pacientes (6%) con insuficiencia hepática transitoria, similar en ambos grupos (7% y 5% respectivamente) así como la ascitis (7%).

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
COMPLICACIÓN GLOBAL	35 (23)	35 (23)	0,86
HEPATECTOMIA n(%)			
Complicaciones biliares	16 (11)	22 (15)	0,29
Absceso	9 (6)	10 (7)	0,81
Complicaciones hemorrágicas	12 (8)	6 (4)	0,14
COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA NO RELACIONADA CON LA HEPATECTOMÍA	8 (5)	2 (1)	
Hemoperitoneo	2 (1)	1 (1)	
Dehiscencia intestinal	2 (1)	0	
Evisceración	1 (1)	0	0,23
Dehiscencia colon	1 (1)	0	
Hematoma herida	1 (1)	1 (1)	
Perforación intestinal	1 (1)	0	
COMPLICACIONES MÉDICAS	53 (35)	51 (34)	
Insuficiencia hepática	11 (7)	7 (5)	
Ascitis	11 (7)	10 (7)	
Neumonía	4 (3)	8 (5)	0,53
Empiema	1 (1)	0	
Hemorragia digestiva alta	1 (1)	0	
Otras	25 (16)	26 (17)	

Tabla 6.10.- Morbilidad postoperatoria

Los parámetros de síntesis hepática durante el seguimiento postoperatorio fueron similares en los dos grupos. Destaca el tiempo de

protrombina en el día 14 post-intervención superior en el grupo cola de fibrina ($p=0,02$).

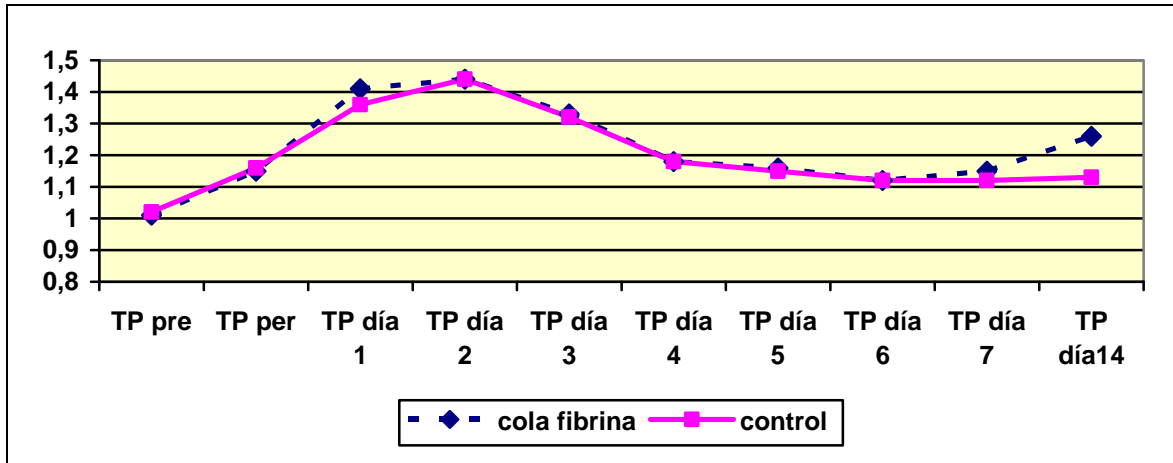


Figura 1.- Evolución del tiempo de protrombina (INR). Día 14, $p=0,02$

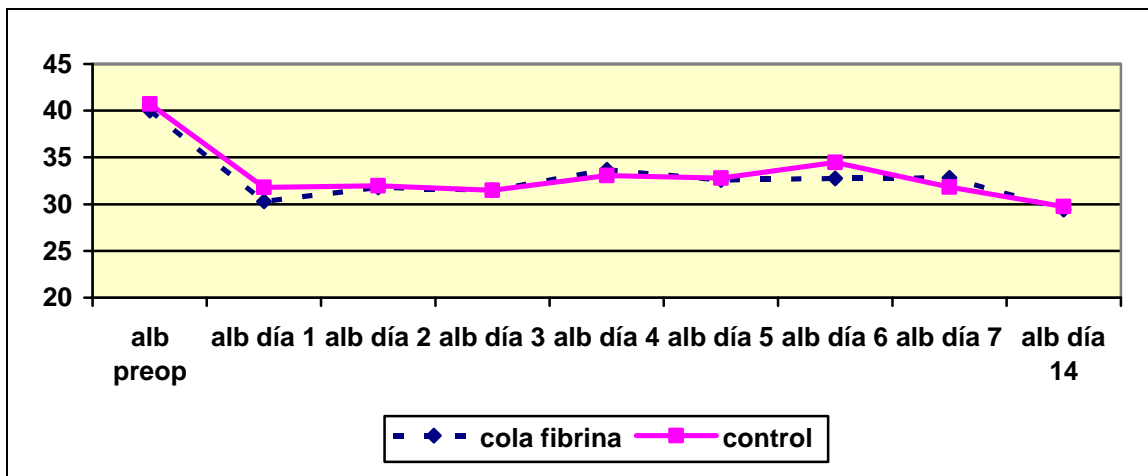


Figura 2.- Evolución de la albúmina

No se observaron diferencias en los enzimas de citolisis entre grupos durante su evolución postoperatoria.

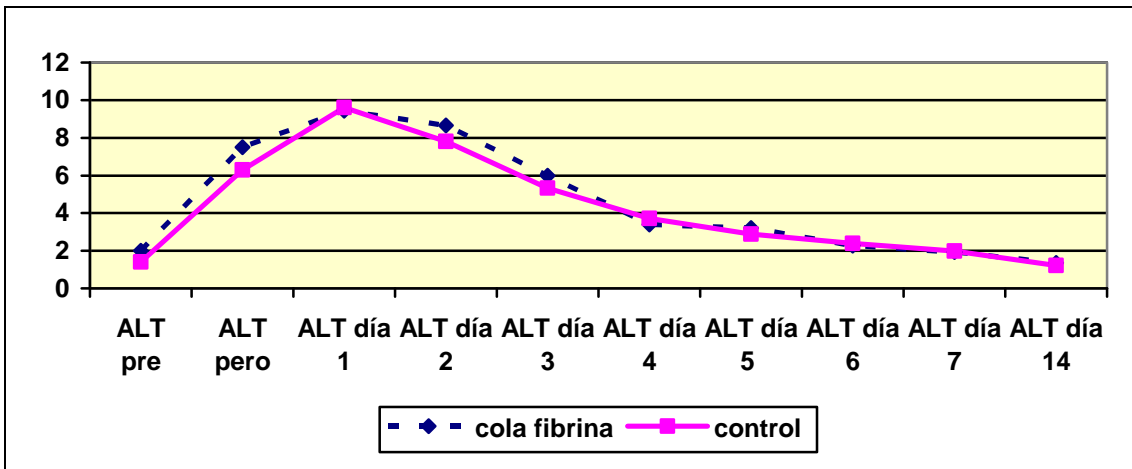


Figura 3.- Evolución de los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) (valor normal $< 0,60\mu\text{Kat/L}$)

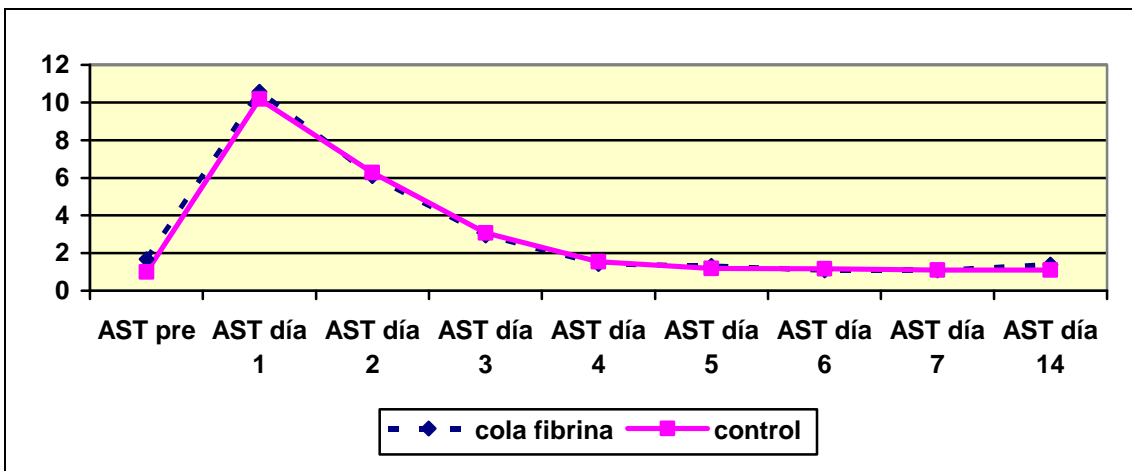


Figura 3.- Evolución de los niveles de aspartato aminotransferasa (ALT) (valor normal $< 0,60\mu\text{Kat/L}$)

En cuanto a la necesidad de reintervención, en el grupo cola de fibrina el doble de pacientes (6%) precisaron de la misma, sin alcanzar la significación estadística. Entre las indicaciones destacan 2 casos de dehiscencia de anastomosis yeyunoyeyunal en hepaticoyeyunostomía

(1%), de los cuales los dos fueron éxitos, 2 casos de hemoperitoneo (1%), uno de los cuales también falleció en el postoperatorio, 1 caso de fístula biliar mal drenada (1%), siendo éxitos a los 100 días de la intervención, 1 evisceración (1%), 1 dehiscencia de sutura cólica (1%), 1 perforación intestinal iatrogénica inadvertida (1%) y 1 hematoma de herida quirúrgica (1%). Por el contrario, en el grupo control la causa más frecuente de reintervención es el absceso intraabdominal con 3 pacientes (2%), seguido de 1 hemoperitoneo (1%) secundario a sangrado de un vaso pancreático que falleció en su evolución posterior y 1 hematoma de herida (1%), como se muestra en la tabla 6.11.

La estancia media fue aproximadamente 13 días para ambos grupos, sin diferencias significativas.

La mortalidad postoperatoria fue inferior al 3%. Seis pacientes del grupo cola de fibrina fallecieron (4%) y dos del grupo control (1%), sin diferencias entre ambos. Dentro del primer grupo las causas son: dos dehiscencias de sutura intestinal comentadas con anterioridad, un caso de hemoperitoneo ya mencionado, una insuficiencia hepática y una broncoaspiración. En el grupo control, un paciente falleció por hemoperitoneo, también mencionado anteriormente y otro por isquemia intestinal de origen embólico secundario a una arritmia por fibrilación auricular.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n=150)	P
REINTERVENCIÓN n.(%)	9 (6)	5 (3)	0,27
CAUSA DE RE-IQ			
Hemoperitoneo	2 (1)	1 (1)	0,23
Fístula biliar	1 (1)	0	
Absceso	0	3 (2)	
Dehiscencia intestinal	2 (1)	0	
Evisceración	1 (1)	0	
Dehiscencia colon	1 (1)	0	
Hematoma herida	1 (1)	1 (1)	
Perforación intestinal	1 (1)	0	
ESTANCIA MEDIA	13,3 ±12.7	12.6 ±8.7	0.57
ÉXITUS n.(%)	6 (4)	2 (1)	0,15
CAUSA DE ÉXITUS			
Fístula intestinal	2 (1)	0	0,41
Sepsis por catéter	1 (1)	0	
Isquemia intestinal	0	1 (1)	
Hemoperitoneo	1 (1)	1 (1)	
Broncoaspiración	1 (1)	0	
Insuficiencia hepática	1 (1)	0	

Tabla 6.11.- Morbimortalidad . Dehiscencia hepático.: dehiscencia hepaticoyeyunostomía

El 16% de los pacientes del grupo cola de fibrina requirió reingreso, siendo la causa más frecuente el absceso en el lecho de resección (5%). En el grupo control la incidencia de reingreso fue similar, de 12% (p=0,33) debido a la presencia de bilioma (4%) en primer lugar, seguido del absceso

en el lecho (3%). En la siguiente tabla se detallan los otros motivos de reingreso.

Trenta y siete pacientes precisaron de drenaje percutáneo guiado por ecografía debido a colecciones. La causa más frecuente de drenaje fue el absceso (n=21). En el grupo cola de fibrina, 20 pacientes necesitaron drenaje percutáneo de las colecciones, 12 abscesos, 4 biliomas, 1 hematoma y 2 colecciones fluidas, sin observarse diferencias entre grupos (p=0,58).

	COLA FIBRINA (n:150)		CONTROL (n:150)		P
RE-INGRESO n.(%)	24	(16)	18	(12)	0,33
CAUSA DE REINGRESO					
Bilioma	1	(1)	6	(4)	
Absceso	9	(5)	4	(3)	
Hematoma	1	(1)	0		
Otros	13	(9)	8	(5)	
Ictericia	1	(1)	0		0,1
Empiema	2	(1)	0		
Recidiva	5	(3)	2	(1)	
Colostasis	1	(1)	0		
GEA infecciosa	1	(1)	0		
HDA	1	(1)	0		
Pielonefritis	1	(1)	0		
Urinoma	0		1	(1)	
Estenosis portal	0		1	(1)	
Coleperitoneo	0		1	(1)	

Seroma infectado	1 (1)	1 (1)	
Infección ascitis	0	1 (1)	
Shock séptico	0	1 (1)	
DRENAJE PERCUTÁNEO POSTOPERATORIO	20 (13)	17 (11)	0,59
MOTIVO DE DRENAJE n(%)			
Colección fluida	2 (5)	1 (3)	0,31
Hematoma	1 (3)	0	
Bilioma	5 (13)	9 (24)	
Absceso	12 (32)	7 (19)	
MORTALIDAD POSTOPERATORIA A 6 MESES) n.(%)			
fístula biliar	2 (1)	1 (1)	0,56
HDA	0	1 (1)	0,62

Tabla 6.12.- Reingreso y mortalidad postoperatoria. GEA: gastroenteritis aguda. HDA: hemorragia digestiva alta

La mortalidad postoperatoria (a los 6 meses) fue similar en ambos grupos, destacando 2 casos del grupo cola de fibrina relacionados con la presencia de fístula biliar (1%), uno de ellos reintervenido.

Una vez analizada de forma global la morbimortalidad postoperatoria, analizamos de forma separada las complicaciones en las cuales se pretende mejorar con la utilización de cola de fibrina. Así pues, detallamos las complicaciones relacionadas con la hemorragia, las relacionadas con la fístula biliar y las complicaciones sépticas en forma de

colección/absceso intraabdominal. Finalmente, se realizó un análisis de factores de riesgo del desarrollo de complicaciones relacionadas con la hepatectomía.

6.3.3.1- ANÁLISIS DE HEMORRAGIA INTRA Y POSTOPERATORIA

Para analizar la hemorragia entre grupos tanto intra como postoperatoria se han estudiado todas las variables relacionadas con el sangrado, como las pérdidas intraoperatorias, la necesidad y cantidad de transfusión de concentrados de hematíes y plaquetas intra y postoperatoria, la presencia de hematoma en el lecho de resección diagnosticado radiológicamente, la necesidad de reintervención por hemoperitoneo o hematoma de la herida y el reingreso por hematoma, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, como se aprecia en la siguiente tabla.

	COLA FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
PÉRDIDAS HEMÁTICAS	883,9 ± 614	820,3 ± 522	0,34
mL (media ± SD)	285,9 ± 289,5	275,56 ± 231,5	0,74
Volumen aspirador	590,9 ± 392,2	543,3 ± 381,3	0,30
Peso gasas	20 (13)	18 (12)	0,57
Transfusión intraoperatoria	20 (13)	18 (12)	0,57

CH n(%)			
Transfusión intraoperatoria de plaquetas. n(%)	5 (3)	2 (1)	0,25
Transfusión CH durante las 24h postop (media \pm SD)	0,15 \pm 0,7	0,17 \pm 0,6	0,72
Transfusión CH durante el ingreso (media \pm SD)	0,3 \pm 0,7	0,13 \pm 0,5	0,26
Hematoma por ecografía n.(%)	8 (5)	6 (4)	0,42
Drenaje intraabdominal hemático n.(%)	6 (4)	7 (5)	0,78
Reintervención por hematoma herida n.(%)	1 (1)	1 (1)	0,23
Reintervención por Hemoperitoneo n.(%)	2 (1)	1 (1)	0,56
Reingreso por hematoma n.(%)	1 (1)	0	0,32

Tabla 6.13.- Hemorragia intra y postoperatoria. CH: concentrados de Hematíes. Postop: postoperatorias

Se analizaron las cifras de hematocrito y hemoglobina desde el preoperatorio hasta el día 21 del postoperatorio, pudiendo observar un descenso de hasta 10 puntos para el primer parámetro y de hasta 4 mg/dl para el segundo a lo largo de los 21 días, pero similar tanto para el grupo cola de fibrina como para el control, sin observarse diferencias entre ambos.

Resultados

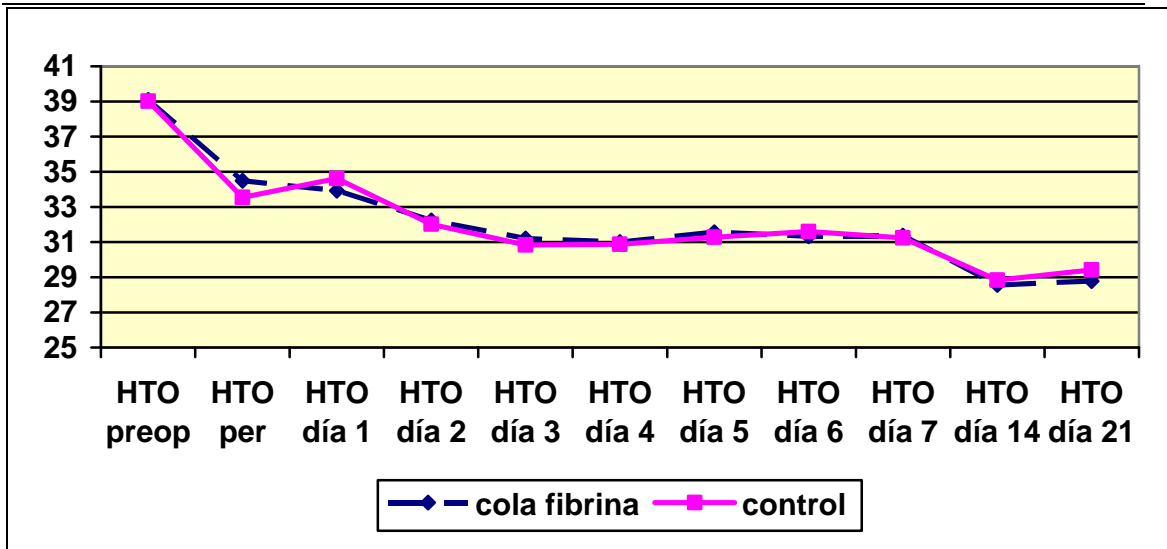


Figura 6.1.- Curva Hematocrito postoperatorio. HTO: hematocrito

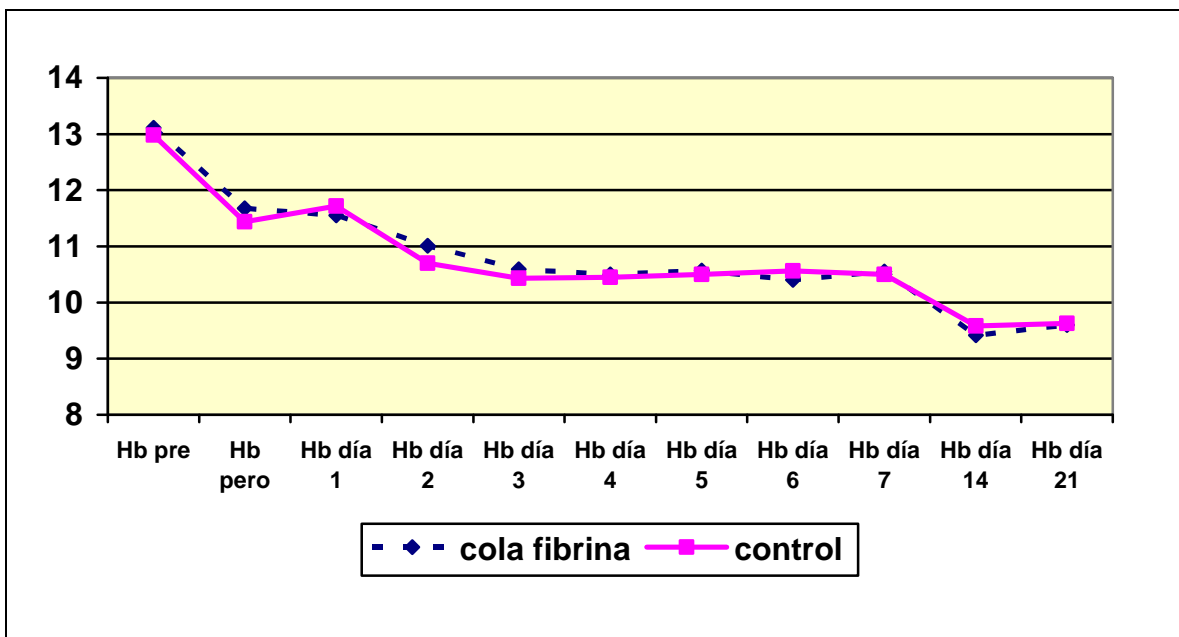


Figura 6.2.- Curva hemoglobina postoperatoria. Hb: hemoglobina

6.3.3.2- ANÁLISIS DE COMPLICACIONES BILIARES POSTOPERATORIAS

Estudiando la incidencia de complicaciones biliares, no se observaron diferencias entre grupos. Treinta y dos pacientes (11%) presentaron fístula biliar en el postoperatorio, similar para ambos grupos, siendo necesaria la reintervención en 1 caso del grupo cola de fibrina (1%) por mal drenaje de la misma. Destaca el elevado índice de reingresos por biliomas en el grupo control (4%) respecto al 1% del grupo experimental, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,05$). De los 8 pacientes reingresados, en 2 casos no fue necesario un drenaje percutáneo (los dos del grupo control), resolviéndose médicamente.

	COLA FIBRINA (n=150)	CONTROL (n=150)	P
Bilioma n.(%)	3 (2)	4 (3)	0,27
Fístula biliar n.(%)	15 (10)	17 (11)	0,71
Reintervención por fístula biliar n(%)	1 (1)	0	0,32
Reingreso por bilioma n.(%)	1 (1)	6 (4)	0,05

Tabla 6.15.- Complicaciones biliares

6.3.3.3- ANÁLISIS DE COMPLICACIONES SÉPTICAS POSTOPERATORIAS

En el análisis de las complicaciones sépticas relacionadas con la hepatectomía, destacan 9 casos (6%) de abscesos en ambos grupos, siendo necesaria la reintervención y drenaje del mismo en dos casos del grupo control. Aproximadamente el 5% de los pacientes de ambos grupos reingresaron por absceso en el lecho. El 8% del grupo Tissucol® y el 5% del control precisaron drenaje percutáneo guiado por ecografía como terapéutica de absceso en el lecho, tanto en el postoperatorio inmediato como en el reingreso.

Dentro de las causas de sepsis no relacionadas con la zona de sección hepática destacan dos casos (1%) de dehiscencia de sutura intestinal comentados con anterioridad, una fístula intestinal (1%) también mencionada previamente y un caso (1%) de infección de ascitis, todos en el grupo cola de fibrina.

Resultados

	COLA DE FIBRINA (n:150)	CONTROL (n:150)	P
Absceso n.(%)	9 (6)	8 (5)	0,8
Re-IQ por absceso n.(%)	0	3 (2)	0,23
Otras Causas de Sepsis			0,63
dehiscencia intestinal	2 (1)	0	
fístula intestinal	1 (1)	0	
Empiema	1 (1)	0	
Catéter	2 (1)	1 (1)	
Infección líquido ascítico	1 (1)	0	
Reingreso por absceso n.(%)	9 (6)	4 (3)	0,15
Absceso drenado percutáneamente n(%)	12 (8)	7 (5)	0,63

Tabla 6.16.- *Complicaciones sépticas*

Los gérmenes más frecuentemente aislados en los abscesos drenados se detallan a continuación en la siguiente tabla.

	COLA FIBRINA	CONTROL	P
Bacterioides Theta.	1 (1)	0	
Citrobacter	0	1 (1)	
E. Coli	1 (1)	0	
Enterobacter	1 (1)	0	
Enterococ faecalis	1 (1)	0	
Klebsiella	0	1 (1)	0,44
Morganella	0	1 (1)	
S. Coagulasa neg	0	1 (1)	
Streptococ sanguis	1 (1)	0	

Tabla 6.17.- *Gérmenes más frecuentes. Coagulasa neg: Stafilococo coagulasa negativa*

6.4- FACTORES RELACIONADOS CON LAS COMPLICACIONES GLOBALES DE LA HEPATECTOMÍA

Se realizó un análisis “post hoc” para dilucidar cuales eran los factores relacionados con la morbi-mortalidad postoperatoria.

En el estudio univariante se compararon los pacientes que sufrieron complicaciones con los que no las sufrieron: evaluándose el total de los pacientes incluidos en el estudio y todas las variables estudiadas. Se entiende por complicaciones, las complicaciones globales de la hepatectomía que incluyen la morbilidad biliar global (fistula biliar, bilioma, reintervención por fistula biliar de la línea de sección, reingreso por fistula biliar y bilioma), abscesos y complicaciones hemorrágicas globales (reintervención por hemoperitoneo relacionado con la línea de sección, hematoma en el lecho y reingreso por el mismo motivo).

A continuación se exponen en la tabla, un resumen de las variables más remarcables. En las variables cuantitativas, exceptuando los valores analíticos, se ha utilizado la mediana como punto de corte para la codificación de la misma.

Resultados

	Pacientes complicados (n:70)	Pacientes no complicados (n:230)	p
Cola fibrina Sí/No n(%)	35(50)/35(50)	115(50)/115(50)	1
Sexo Varón/Mujer	45(64) / 25(36)	150(65) / 80 (35)	0,89
Edad > 70 n(%)	17 (24)	61 (26)	0,71
Hepatopatía n(%)	16 (23)	55 (24)	0,85
Esteatosis ≥ 30% n(%)	9 (13)	33 (14)	0,93
Cirrosis n(%)	7 (10)	21 (9)	0,84
Ictericia Preoperatoria n(%)	9 (13)	6 (3)	0,001
Virus Hepatitis C n(%)	5 (7)	24 (10)	0,41
Virus Hepatitis B n(%)	2 (3)	5 (2)	0,74
Enolismo	8 (11)	24 (10)	0,81
Neoplasia colon previa n(%)	34 (49)	147 (64)	0,02
Quimioterapia previa n(%)	25 (36)	93 (40)	0,48
TIPO RESECCIÓN			0,22
Bisegmentectomía lateral izquierda	3 (4)	18 (8)	
Hepatectomía izquierda	8 (11)	14 (6)	
Hepatectomía derecha	9 (13)	46 (20)	
Hepatectomía derecha ampliada	19 (27)	38 (16)	
Hepatectomía Izquierda ampliada	9 (13)	21 (9)	
Bisegmentectomía	7 (10)	33 (14)	
Segmentectomía	8 (11)	23 (10)	
Resección limitada	4 (6)	23 (10)	
Otras	3 (4)	14 (6)	
Tiempo de isquemia (minutos)	37,2 ± 22,8	30,74 ± 23,4	0,04
Transfusión intraoperatoria n(%)	15 (21)	23 (10)	0,037
Hepaticoyeyunostomía n(%)	16 (23)	9 (4)	< 0,001
Resección hepática con técnica añadida n(%)	42 (60)	135 (59)	0,85

Área de transección hepática \geq 75 cm ² n(%)	19 (35)	67 (35)	0,97
Tiempo de intervención \geq 270 minutos. n(%)	40 (58)	105 (47)	0,11
DIAGNÓSTICO			< 0,001
Metástasis	35 (50)	166 (72)	
Hepatocarcinoma	9 (13)	33 (14)	
Colangiocarcinoma hiliar	10 (14)	5 (2)	
Colangiocarcinoma periférico	3 (4)	4 (2)	
Quiste hidatídico	2 (3)	7 (3)	
Otras	11 (16)	15 (6)	
Hemorragia intraop \geq 707 ml	41 (60)	101 (47)	0,07
Plaquetas < 150.000 cel/L n(%)	47 (41)	166 (75)	0,48
Hemoglobina < 10 mg/dl basal n(%)	59 (84)	211 (92)	0,07
Albúmina basal < 35 g/L n(%)	46 (66)	129 (56)	0,15
ALT basal \geq 4 μ Kat/L n(%)	3 (4)	12 (5)	0,75
AST basal \geq 4 μ Kat/L n(%)	1 (1)	5 (2)	0,69
GGT basal \geq 5 n(%)	1 (1)	0	0,06
Bilirrubina basal \geq 50 μ mol/L n(%)	9 (13)	8 (3,5)	0,003
Estancia media hospitalaria (días)	19,6 \pm 17	10,1 \pm 7,1	< 0,001

Tabla 6.18.- Factores pronósticos de complicaciones globales. Cel: células. ALT: alanino aminotransferasa AST: aspartato aminotransferasa GGT:Gamma glutamil transpeptidasa

El estudio univariante estableció que la aplicación de cola de fibrina no influía en la morbilidad. Además, no encontró diferencias entre los pacientes con y sin complicaciones en los factores preoperatorios de edad

>70 años, sexo, hepatopatía previa, esteatosis $\geq 30\%$, cirrosis, VHB, VHC, enolismo, quimioterapia previa, tipo de resección hepática, técnica quirúrgica añadida, área de transección hepática, tiempo de intervención ≥ 270 minutos y parámetros analíticos basales.

La ictericia preoperatoria, bilirrubina $\geq 50 \mu\text{mol/L}$, diagnóstico, antecedente de neoplasia de colon, realización de hepaticoyeyunostomía, tiempo de isquemia, transfusión de concentrados de hematíes, hemorragia intraoperatoria ≥ 707 ml y GGT ≥ 5 demostraron ser factores de riesgo de complicación (relacionada con la hepatectomía) según el análisis univariante. La estancia postoperatoria fue superior en el grupo de pacientes con complicaciones.

El análisis de regresión logística definió aquellos parámetros asociados independientemente con el desarrollo de las complicaciones entre los factores con significación estadística del análisis univariante.

	Odds ratio (IC 95%)	P
Hepaticoyeyunostomía	3,5 (0,96-12,7)	0,057
Hemorragia intraoperatoria ≥ 707 ml	1,644 (0,97-2,77)	0,06

Tabla 6.19. Análisis multivariante de los factores relacionados con las complicaciones

Una hemorragia ≥ 701 ml y la realización de hepaticoyeyunostomía fueron factores independientes relacionados con las complicaciones postoperatorias.

VII.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y CRITERIOS DE HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

Tras la aleatorización ningún paciente fue excluido del estudio y 8 fueron retirados por participar en otro estudio.

La comparación de todos los datos clínicos preoperatorios no demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; se puede considerar que la aleatorización mediante el sistema de sobres cerrados permitió obtener grupos homogéneos. Es importante destacar la homogeneidad de grupos respecto al volumen de pacientes con cirrosis hepática. Es bien sabido que la hepatopatía crónica es un factor predisponente de complicaciones en el postoperatorio tras la resección hepática (3), favoreciendo la hemorragia intra y postoperatoria, las complicaciones sépticas así como el desarrollo de ascitis e insuficiencia hepática posterior (3). Esta elevada morbimortalidad obliga a ser restrictivos respecto a la indicación de hepatectomías en pacientes con alteración de la función hepática. En la actualidad se limita a aquellos pacientes Child-Pugh A, con un ICG < 14% a los 15 minutos, con un gradiente venoso Porto-cava < 10 mm Hg, y resecciones hepáticas que

supongan menos del 30% del volumen hepático total (38), estando contraindicada en hepatopatías más avanzadas (3) o hepatectomías mayores sin previa embolización portal para aumentar el remanente hepático. La ausencia de diferencias entre grupos respecto al número de pacientes con cirrosis hepática es un dato de especial importancia, dado que la morbimortalidad postoperatoria no se vio influenciada por este parámetro.

7.2.- CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS DE LOS PACIENTES

El tipo de resección hepática ha sido descrito como uno de los factores relevantes en la incidencia de complicaciones tras la hepatectomía, entre ellas la insuficiencia hepática y la fístula biliar postoperatoria. El grado de insuficiencia hepática tras una hepatectomía depende del tamaño del remanente y de la calidad del parénquima hepático residual. Como consecuencia, es lógico pensar que el tipo de hepatectomía realizada influya en la incidencia de insuficiencia hepática posterior. A mayor resección de parénquima hepático, como en hepatectomías derechas o derechas ampliadas, mayor probabilidad de insuficiencia hepática. Respecto a la fístula biliar, los ductos biliares del lóbulo caudado, y en ocasiones del segmento posterior del lóbulo derecho, drenan en el conducto

hepático izquierdo. Al realizar una hepatectomía izquierda y seccionar la vía biliar a nivel del hilio, es fácil que presentando dichas anomalías anatómicas se desarrolle una fístula biliar en el postoperatorio. Con el fin de prevenir esta complicación algunos autores proponen el uso de la colangiografía intraoperatoria transcística previa a la transección del parénquima hepático en la hepatectomía izquierda para detectar estas alteraciones anatómicas (41).

Dado que el tipo de resección hepática realizada en ambos grupos fue similar, las diferencias en cuanto a insuficiencia hepática o complicaciones biliares no pueden estar influenciadas por este parámetro. Cabe destacar el mayor número de resecciones hepáticas contralaterales en el grupo control y otros gestos quirúrgicos añadidos, como resección colónica, resección intestinal o reparación de eventraciones entre otros. A pesar de esta diferencia entre grupos, como el objetivo del estudio fue la hemorragia o fístula biliar en la línea de sección hepática, al no existir diferencias en el área de transección entre grupos, este parámetro tampoco influyó en las complicaciones posteriores. Así pues, se puede afirmar que los grupos son comparables en cuanto a parámetros intraoperatorios.

Sin embargo, los resultados demostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo quirúrgico empleado, siendo sensiblemente superior en el grupo experimental, con una media de 20

minutos más. Es difícil que dicha diferencia sea debido únicamente a la aplicación de la cola de fibrina. Probablemente también contribuya el tiempo de descongelación necesario para la aplicación de la cola de fibrina, la preparación del material para aplicar la cola en modo spray, así como en su aplicación.

No se observaron diferencias en la hemorragia intraoperatoria entre ambos grupos, ni en la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes o plasma fresco. Así, y en contraposición con algunos autores como Chapman (22,86), la aplicación de la cola de fibrina en el lecho de sección no ha significado un descenso en la hemorragia intraoperatoria. Este parámetro ha sido evaluado de forma objetiva con variables cuantitativas, como las pérdidas hemáticas cuantificadas en mililitros o el número de concentrados de hematíes transfundidos intraoperatorios, en contraposición con otros estudios donde la evaluación de la hemorragia intraoperatoria se basa en la percepción subjetiva del cirujano durante los primeros 10 minutos post-instauración del material hemostático (20,86).

7.3.- EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

La morbilidad global relacionada con la hepatectomía fue del 23%. En ella se engloba las complicaciones biliares (fístula biliar, bilioma, reintervención por fístula biliar de la línea de sección, reingreso por fístula

biliar y bilioma), abscesos y complicaciones hemorrágicas globales (reintervención por hemoperitoneo relacionado con la línea de sección, hematoma en el lecho y reingreso por el mismo motivo). Dentro de la morbilidad relacionada con la hepatectomía, la complicación más frecuente fueron las biliares, con una incidencia alrededor del 10% para ambos grupos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Esta frecuencia coincide con la literatura mundial, donde las complicaciones biliares son una de las causas más frecuente de morbilidad tras hepatectomías junto con las hemorrágicas (1,41,45,51).

Dentro de las complicaciones médicas, destaca la insuficiencia hepática transitoria con una incidencia global del 6%, siendo ligeramente superior en el grupo cola de fibrina. Estos valores coinciden con los publicados en la literatura, oscilando desde el 3% hasta el 19% (94,95). Sabemos que la incidencia de insuficiencia hepática depende del funcionalismo hepático previo y del volumen de parénquima resecado. Tal y como se refleja en la mayoría de estudios (96), la aparición de insuficiencia hepática en el postoperatorio es más frecuente tras hepatectomías mayores, en especial hepatectomía derecha (96). Una de las maniobras terapéuticas para descender esta incidencia es aumentar el volumen hepático residual mediante embolización portal previa, consiguiendo así una hipertrofia del futuro remanente hepático. Mediante

este mecanismo desciende la incidencia de insuficiencia hepática postquirúrgica hasta cifras del 3% (97). Dado que en el presente estudio no existieron diferencias en cuanto al tipo de resección hepática realizada en ambos grupos, el grado de funcionalismo hepático previo a la resección, y la necesidad de embolización portal previa, los valores de insuficiencia hepática post-resección entre ambos grupos no se vieron influenciados por estos factores.

La diferencia en cuanto insuficiencia hepática entre grupos 7% vs 5%, aunque no estadísticamente significativa, podría justificar la diferencia en los valores de tiempo de protrombina en el día 14, siendo más largo en el grupo cola de fibrina. Sin embargo, si nos fijamos en los niveles de albúmina, no se observaron diferencias entre ambos en el día 14. La ausencia de significación estadística, que debería verse influenciada por la mayor incidencia de insuficiencia hepática en el grupo cola de fibrina, podría explicarse por el sesgo relacionado con la administración de seroalbúmina vía endovenosa durante el postoperatorio en los pacientes con insuficiencia hepática.

Respecto al débito de los drenajes intraabdominales, no se observaron diferencias en el volumen entre ambos grupos a lo largo de todo el postoperatorio, en contraposición a las conclusiones de otros autores como Eder (84). Asimismo, la media de días de drenaje fue similar. Sin

embargo, este autor sólo analizó el débito del drenaje en las primeras 24h con una muestra de 25 pacientes, por lo que sus conclusiones son cuestionables. Igual crítica merece el estudio de Noun (85), el cual sobre una muestra de 77 pacientes observó un descenso del volumen del drenaje intraabdominal, tan sólo analizado los primeros 3 días del postoperatorio.

Muchos estudios defienden el uso de la cola de fibrina en otras localizaciones (tórax, axila, región inguinal,..) para disminuir la linforragia (98,99) o la aparición de fístulas, como las broncopleurales, de líquido cefalorraquídeo (100-102), urinarias, pancreáticas e incluso intestinales (79). Sin embargo, en el presente estudio se ha demostrado que la cola de fibrina tras hepatectomía no disminuye el volumen del líquido drenado.

El índice global de reintervención fue del 5%. Es importante destacar la diferencia entre grupos, siendo el doble en el grupo cola de fibrina respecto al control, aunque sin significación estadística. Se podría pensar que la cola de fibrina favorecería la formación de abscesos siendo éstos motivos de reintervención. Sin embargo, si analizamos las causas que justificaron la reintervención la aplicación de la cola de fibrina no parece tener influencia alguna, y así lo reflejan las causas que motivaron la reintervención: dehiscencia de la anastomosis yeyunoyeyunal, hemoperitoneo no relacionado con la hepatectomía, fístula biliar mal

drenada, evisceración, dehiscencia de sutura cólica, perforación intestinal yatrogénica inadvertida y hematoma de herida quirúrgica.

La mortalidad postoperatoria fue inferior al 3%, sin diferencias entre los grupos. Esta cifra es comparable con las grandes series de referencia mundial, estimándose como un control de calidad (2,6,9,11,13-17).

7.4.- COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

El análisis global de las complicaciones hemorrágicas ha demostrado la inexistencia de diferencias entre el grupo cola de fibrina y el control. Las pérdidas hemáticas, transfusión intraoperatoria y postoperatoria, y hematomas diagnosticados ecográficamente fue similar entre ambos grupos. Sólo dos pacientes en el grupo cola de fibrina y uno del grupo control precitaron reintervención quirúrgica por hemorragia. De estos, la causa de la hemorragia se localizó en el hilio hepático, vena frénica o la vena cava, lo que sugiere que los agentes sellantes aplicados sobre la superficie de sección no influyeron en la hemostasia de dichos pacientes.

Existen más de 2300 publicaciones sobre hemostasia y sellantes biológicos en distintos campos de la cirugía. Donde se ha demostrado la mayor acción hemostática de estos sellantes es en intervenciones en pacientes hemofílicos o con coagulopatías. Curiosamente, a pesar de que es

en estos pacientes donde se demuestra mayor beneficio hemostático, son las indicaciones menos establecidas (72). Respecto a la cirugía hepática, existe un número muy limitado de estudios focalizados en la aplicación de sellantes en la cirugía hepatobiliar (103). Clásicamente, con la finalidad de disminuir la hemorragia y fístula biliar post-hepatectomía, se empezó a utilizar de forma estandarizada agentes sellantes tópicos en la superficie de sección hepática. En una reciente investigación multicéntrica en Japón, el 60% de los hospitales aplicaba sellantes biológicos tras resecciones hepáticas, sin una indicación estandarizada. Estos resultados son extrapolables a la situación Europea actual (79). Sin embargo, a pesar del uso estandarizado mundial, en la literatura existe controversia sobre su eficacia hemostática real en cirugía hepática. Tal y como refleja el grupo de Heidelberg en su extenso análisis (79), la dificultad para confirmar el papel hemostático de estos materiales en este ámbito de la cirugía radica en la dificultad tanto técnica como ética para cuantificar la actividad hemostática en estudios clínicos. En cirugía hepática, la hemorragia intraoperatoria depende de muchos factores, como el estado de coagulación previo, tipo y complejidad de la intervención, experiencia del equipo quirúrgico, presión venosa central,... por lo que relacionar la aplicación del material hemostático en el lecho de sección con la hemorragia posterior es de gran dificultad. A raíz de esta reflexión, este grupo identificó los

parámetros más representativos para evaluar el papel de la cola de fibrina en la hemostasia y bilistasia en la cirugía hepatobiliar, sin evidenciar ninguna eficacia en la aplicación de la cola de fibrina profiláctica para prevenir el sangrado durante el postoperatorio.

En nuestro estudio se recoge la mayoría de las variables sugeridas por el grupo de Heidelberg; como pérdidas hemáticas intraoperatorias, cuantificación del volumen del drenaje diario, ecografía de control, análisis de morbilidad postoperatoria,...

Pocos estudios controlados han demostrado la eficacia de agentes hemostáticos en el control de la hemorragia en la superficie de sección hepática (22,80,86). Chapman et al (22), en su estudio aleatorizado donde aplica un nuevo compuesto de colágeno combinado con plasma autólogo, ha demostrado su eficacia en el control y stop del sangrado hepático difuso durante los primeros 10 minutos después de su aplicación intraoperatoria. Sin embargo, no existen diferencias entre el grupo control y el experimental en las necesidades de transfusión sanguínea, descenso del hematocrito, hemoglobina, fibrinógeno, o en la morbilidad posterior. Así pues, a pesar de que el material hemostático disminuye la hemorragia intraoperatoria, esto no implica ninguna repercusión sobre la evaluación posterior del paciente. Esta conclusión coincide con el reciente estudio clínico multicéntrico que analiza el papel hemostático del Tachosil®, un

colágeno equino combinado con la trombina y fibrinógeno humano. En este estudio (86), el Tachosil® demostraba su eficacia en el descenso del tiempo quirúrgico empleado en la hemostasia comparado con el bisturí de Argon. Sin embargo, el número de pacientes de este estudio es demasiado pequeño para revelar diferencias respecto a la morbilidad postoperatoria asociada a la cirugía hepática. Mención aparte merece el estudio de Tanaka (104). En este, se defiende el uso de cola de fibrina en la superficie de sección hepática del injerto tras la hepatectomía izquierda para trasplante hepático en donante vivo, durante la cirugía de banco. Sin embargo, este estudio se desarrolla en un ámbito distinto, dada la dificultad de localizar los pequeños vasos sanguíneos en la superficie de sección durante la cirugía de banco. En esta circunstancia especial, se podría defender el uso de la cola de fibrina durante la cirugía de banco.

Comparado con otros estudios, el presente trabajo está desarrollado en un único centro, con un tamaño muestral suficientemente grande para encontrar, al menos, una diferencia del 30% en las complicaciones postoperatorias. Además, y en contraposición con muchos estudios que basaban sus resultados en parámetros subjetivos, se ha realizado un estudio exhaustivo del impacto de la cola de fibrina basándonos en parámetros objetivos. No sólo se ha analizado el efecto hemostático local intraoperatorio, sino la repercusión en la morbimortalidad postoperatoria

para el paciente. Este último aspecto es de gran relevancia, pues en la mayoría de estudios publicados no se ha analizado la repercusión posterior para el paciente, tratándose de estudios más experimentales que clínicos. Por consiguiente, los hallazgos en este estudio aleatorizado controlado demuestran que no existen ventajas en la aplicación de cola de fibrina en aerosol combinado con esponja de colágeno sobre la superficie hepática de forma estandarizada como maniobra hemostática.

7.5.- COMPLICACIONES BILIARES

Una de las ventajas que se le suponía a la aplicación de cola de fibrina sobre el lecho de sección era su acción sellante sobre las lesiones indetectadas de los ductos biliares en la superficie de sección hepática. Sin embargo, este parámetro ha sido analizado sólo como parámetro colateral en muchos de los estudios de investigación anteriores.

En la actualidad, a partir de los escasos estudios publicados sobre el papel bilistático de materiales sellantes, no existe evidencia científica de que la aplicación de cola de fibrina reduzca la incidencia de fístula biliar (19,22,41,46,72,77,79,87).

Sin embargo, antiguos estudios publicados defendían su aplicación como factor protector de complicaciones biliares. Si los analizamos

detenidamente, hallamos que algunos autores basaban sus resultados en análisis retrospectivos no aleatorizados, por lo que sus conclusiones son cuestionables. Como la serie de Capusotti (23), el cual realiza un análisis retrospectivo concluyendo que los pacientes a los que se aplicó cola de fibrina sobre la superficie de sección hepática presentan menor incidencia de fístula biliar. Sin embargo, se trata de un estudio no aleatorizado, en el cual sólo se aplicó cola de fibrina a aquellos pacientes que presentaron dificultad para la hemostasia intraoperatoria del lecho de sección hepático. Además, la comprobación de la bilistasia no se realizó de forma homogénea en todos los pacientes, sino sólo en aquellos en que se sospechó lesión de la vía biliar o fuga de algún canalículo.

Otros autores que defendían su utilización, presentan escasa rigurosidad en la definición de fístula biliar, siendo difícil interpretar sus resultados. Dentro de este grupo destaca la serie de Kram (105), donde en un estudio experimental sobre perros, después de realizar una anastomosis biliar, se protege la sutura aplicando cola de fibrina circularmente, y reinterviniendo al animal a los 30 días para objetivar la presencia de fístula biliar. Sin embargo, sólo se diagnostica esta complicación a partir de los hallazgos macroscópicos intraoperatorios a los 30 días de la reintervención, sin cuantificar posibles fístulas que se han desarrollado en el postoperatorio inicial.

En otros estudios, a pesar de presentar un diseño metodológico correcto, sólo se demuestra su eficacia local pero no la repercusión sobre el paciente. Como ejemplo la serie de Noun (85), donde se objetiva una disminución de la concentración de bilirrubina en el drenaje durante los primeros 3 días en el grupo que se aplicó la cola de fibrina, pero sin ningún impacto sobre la incidencia de fístula biliar o morbimortalidad. Sólo Hayashibe en su estudio (50) ha demostrado que la combinación de ácido poliglicólico bioabsorbible con cola de fibrina, disminuye la incidencia de fístula biliar.

En el presente trabajo, para analizar la incidencia de fístula biliar se ha definido a partir de unos parámetros bien establecidos, los cuales son la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos postoperatorios: salida de bilis a través de la herida quirúrgica o salida de líquido con tinte biliar a través del drenaje con un valor de bilirrubina superior a los niveles plasmáticos, bilioma intraabdominal diagnosticado durante una reintervención o a través de un drenaje percutáneo, o evidencia mediante colangiografía de una fístula biliar. Así, la incidencia de fístula biliar, es de 17 pacientes (11%) en el grupo cola de fibrina y 15 (10%) en el grupo control ($p=0,8$), similar a la de la literatura mundial (23,45,48,50,51,106,107). Realizando un análisis más exhaustivo, el

volumen de líquido drenado, las características del fluido, y los hallazgos en la ultrasonografía de control son similares en ambos grupos.

En algunos estudios publicados se ha detectado algunos factores predisponentes de fístula biliar, como el tipo de resección hepática mayor (especialmente hepatectomía izquierda por las posibles variaciones anatómicas biliares), realización de hepaticoyeyunostomía (mayor probabilidad de fístula biliar por una pequeña dehiscencia anastomótica) y la edad avanzada (13,41,108) . En el presente estudio no existe diferenciación estadística entre grupos en cuanto a estos parámetros, por lo que la incidencia de fístula biliar en ambos grupos no se puede ver influenciada por los mismos.

Como conclusión, en esta serie se ha demostrado la ineficacia de la cola de fibrina como prevención de la fístula biliar tras la cirugía hepática, siendo este uno de los objetivos principales del estudio, y valorándose con parámetros objetivos así como su repercusión clínica.

7.6.- COMPLICACIONES SÉPTICAS

El absceso en el lecho de resección hepático es una complicación frecuente, asociada a una morbimortalidad nada despreciable. Un absceso en el lecho de resección asociado a una disminución del volumen hepático

debido a la hepatectomía puede predisponer y/o agravar la insuficiencia hepática en el postoperatorio. Esta sepsis localizada asociada a una insuficiencia hepática puede desencadenar la muerte del paciente. Además, el proceso séptico local origina una necrosis tisular local, que posteriormente puede evolucionar a una fístula biliar, la cual incrementará el proceso séptico local si no es correctamente drenada.

El origen de un absceso en el lecho de sección puede deberse a un hematoma sobreinfectado o una fístula biliar mal drenada. Por este motivo, una correcta hemostasia y bilistasia tras la resección del parénquima, y evitar la devascularización del tejido hepático durante la transección, son mecanismos preventivos para evitar la aparición de abscesos postoperatorios en el lecho quirúrgico.

Existen otros factores predisponentes de abscesos en el lecho de sección. Yanaga (52), en su exhaustivo estudio halló como factores predisponentes de complicaciones sépticas intraperitoneales: hepatectomía derecha, edad superior a 65 años, tiempo quirúrgico superior a 5 h, pérdida sanguínea superior a 3000 gr y la hemorragia postoperatoria que requiera laparotomía y hemostasia. En el presente estudio, también la hemorragia intraoperatoria ha demostrado en el análisis multivariante ser un factor relacionado con la morbilidad global (no sólo complicaciones sépticas) tras hepatectomía.

El drenaje intraabdominal tras la resección hepática electiva es todavía una rutina en muchos centros hospitalarios a nivel mundial. Este trabajo fue diseñado en 2001; en Diciembre del 2004 un metanálisis fue publicado acerca del beneficio del drenaje intraabdominal en la cirugía hepática (54), demostrando una leve ventaja sobre los pacientes sin drenaje intraabdominal al descender la incidencia de colecciones intraabdominales infectadas (OR,2.83; CI,0.82-9.71). El uso sistemático de drenajes multiperforados de baja presión explicaría la elevada incidencia de pacientes con abscesos intrabdominales en el estudio (6% en ambos grupos). Sin embargo, cabe destacar la similitud en la incidencia en ambos grupos. Este hecho desmiente la hipótesis que la aplicación de cola de fibrina, al tratarse de un material exógeno, podría predisponer a la formación de colecciones intraabdominales. En este estudio se corrobora que la aplicación de cola de fibrina no influye en la incidencia de abscesos en el lecho de sección hepática.

7.7.- FACTORES RELACIONADOS CON LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Los factores relacionados con la aparición de complicaciones durante el postoperatorio en el análisis univariante coinciden con los publicados en

la bibliografía previa (1,11,13). La prevalencia de complicaciones es del 23%, influenciada mayoritariamente por el diagnóstico y la presencia de ictericia. La hemorragia intraoperatoria, transfusión intraoperatoria, tiempo de isquemia prolongado y la realización de hepaticoyeyunostomía aumentan significativamente la morbilidad. El uso de cola de fibrina no se relaciona con el desarrollo de complicaciones, y por tanto no se incluyó en el análisis multivariante.

En este análisis, la hemorragia intraoperatoria (>701 ml) y la realización de hepaticoyeyunostomía han sido los dos factores relacionados con la aparición de complicaciones postoperatorias. Estos hallazgos coinciden con las grandes series previas, como Jarnagin, que en su estudio sobre 1803 pacientes ya concluía que las pérdidas hemáticas son un factor pronóstico de morbimortalidad (1). El descenso en los últimos años de la hemorragia intraoperatoria ha contribuido a la disminución de la morbimortalidad hasta alcanzar las cifras actuales (1). También este autor, en su extensa serie sobre 225 colangiocarcinomas, concluye que los pacientes con ictericia previa que precisarán de una resección hepática y de la vía biliar con hepaticoyeyunostomía presentan mayor morbimortalidad (7). Belguiti et al y Figueras et al en estudios retrospectivos sobre más de 700 y 400 pacientes respectivamente también encontraron que la ictericia y

la realización de una derivación biliar fueron factores independientes de aparición de complicaciones (11,13).

El presente estudio no ha demostrado ninguna ventaja sobre la utilización de la cola de fibrina asociada a la esponja de colágeno sobre la superficie de sección hepática tras la hepatectomía. Sin embargo, no se ha observado efecto nocivo en la evolución postoperatoria en aquellos pacientes sobre los que se aplica. No se ha registrado mayor incidencia de abscesos intraabdominales así como tampoco efectos secundarios derivados del uso de trombina humana heteróloga descritos en la literatura (19,21,77) o los derivados del uso de antifibrinolítico de origen bovino.

El coste de la cola de fibrina es de €300 por paciente. En nuestro hospital, se realizan 120 hepatectomías al año, lo que su uso estandarizado supone un coste de €36,000 por año. Dada la ausencia de beneficio clínico y el elevado coste de este material, no estaría justificado su uso estandarizado tras la hepatectomía.

VIII.
CONCLUSIONES

8.-CONCLUSIONES

1.- La aplicación de la cola de fibrina en la superficie de sección hepática no reduce las complicaciones hemorrágicas derivadas de la línea de sección, entendiéndose por éstas hemoperitoneo, necesidad de transfusión hemática o hematoma en el lecho.

2.- La aplicación de la cola de fibrina en el lecho de sección no previene complicaciones biliares como fístula biliar o bilioma en el lecho de sección hepática.

3.- La aplicación de cola de fibrina sobre la superficie de sección hepática no predispone la formación de abscesos en el lecho del parénquima hepático.

4.- La hemorragia intraoperatoria ≥ 701 ml y la realización de hepaticoyeyunostomía son los factores independientes relacionados con la morbilidad postoperatoria y deben ser valorados preoperatoriamente en cualquier paciente candidato a una resección hepática.

IX.

BIBLIOGRAFÍA

9-BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236:397-407.
- 2.- Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-318.
- 3.- Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg.* 1999;229:322-330.
- 4.- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;116:703-711.
- 5.- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastasis to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254-1262.
- 6.- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Liver resection for colorectal metastases. *World J Surg.* 1995;19:59-71.

- 7.- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001;234:507-517.
- 8.- Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg.* 2001;88:808-813.
- 9.- Nordlinger B, Parc R, Delva E, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1987;205:256-263.
- 10.- Rosen C, Nagorney D, Taswell H, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1992;216:493-504.
- 11.- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38-46.
- 12.- Balzan S, Belguiti J, Farges O, et al. The 50-50 criteria on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242:824-829.
- 13.- Figueras J, Busquets J, Ramos E, et al. Estudio clínico de 437 hepatectomías consecutivas: *Med Clin.* 2001;117: 41-44.
- 14.- Hemming A.W., Scudamore C.H., Davidson A. et al.: Evaluation of 50 consecutive segmental hepatic resections. *Am J Surg.* 1993; 165:621-624.

- 15.-** Farid H., O'Connell,T.: Hepatic resections: changing mortality and morbidity. *Am J Surg.* 1994; 60: 748-752.
- 16.-** Cherqui , Ion R, Lauzet Y, et al. Limitation of blood transfusions in hepatectomies. Study of 150 consecutives hepatic resections on healthy and pathological livers. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20:132-133.
- 17.-** Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg.* 1995;169:589-594.
- 18.-** Pringle J.H.: Notes on the arrest oh hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg.* 1908; 48:541-548.
- 19.-** Dickneite G, Metzner H, Pfeifer T, et al. A comparison of fibrin sealants in relation to their in vitro and in vivo properties. *Thrombosis Research* 2003; 112:73-82.
- 20.-** KohNagasue N, Chang YC, Taniura H, et al. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg.*1992;16:996-999.
- 21.-** Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg.* 2004;139:1148-1154.

- 22.-** Chapman WC; Clavien PA, Fung J, et al. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2000;135:1200-1204.
- 23.-** Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Bile leakage and liver resection: Where is the risk?. *Arch Surg.* 2006;147:690-694.
- 24.-** Hardy.: Liver surgery: the past 2000 years. *Aust.N.Z.J.Surg.* 1990; 60:811-817.
- 25.-** Mc Clusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, et al. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World J Surg.* 1997;21:330-342.
- 26.-** Donovan E,J., Santulli, T.V. Resection of the left lobe of the liver for mesenchymoma. *Ann Surg* 1946;124: 90-93
- 27.-** Couinaud C. Liver Anatomy: Portal (and Suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999;16:459-467.
- 28.-** Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite réglée. *Press Med.* 1952 ;60 :549-551.4
- 29.-** Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections : a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005 ;12 :351-5.

- 30.-** Figueras J, Lladó L, Ruiz et al. Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2005;241:582-590.
- 31.-** Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;116:703-711.
- 32.-** Hugues KS, Simons R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. : A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 1988;103:278-288
- 33.-** Fong U, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
- 34.-** Okamoto E, Eyo A, Yamanaka N et al. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984; 95:586-591
- 35.-** Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1990;65:1104-1110
- 36.-** Fan ST, Lai ECS, Io CM, et al. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg.* 1995;130:198-203.

- 37.-** Bismuth H, Castaing D, Borie D. Conduite générale des hepatectomies. *Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris-France), Techniques chirurgicales- Appareil digestif.* 1997; 3:40-761.
- 38.-** Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176-1181.
- 39.-** Makuuchi M, Takayama T, Gunven P, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg.* 1989;13:644-648.
- 40.-** Matsumata T, Kanematsu T, Okudaira Y, et al. Postoperative mechanical ventilation preventing the occurrence of pleural effusion after hepatectomy. *Surgery* 1987;102:493-497.
- 41.-** Lo CM , Fan ST, Liu CL. Biliary complications after hepatic resection. *Arch Surg.* 1998;133:156-161.
- 42.-** Norton L, Moore G, Eiseman B. Liver failure in the postoperative patient: the role of sepsis and immunologic deficiency. *Surgery* 1975;78: 6-13.
- 43.-** Reed DN, Vitale GC; Wrightson WR, et al. Decreasing mortality of bile leaks after elective hepatic surgery. *Am J Surg.* 2003;185:316-318.

- 44.-** Bhattachariva S, Puleston J, Davidson BR, et al: Outcome of early endoscopic biliary drainage in the management of bile leaks after hepatic resection. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:526-530.
- 45.-** Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J Am Coll Surg.* 2002;195:484-489.
- 46.-** Lam CM, Lo CM, Liu CL, et al. Biliary complications during liver resection. *World J Surg.* 2001;25:1273-1276.
- 47.-** Nakai T, Kawabe T, Shiraishi O, et al. Prevention of bile leak after major hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1286-1288.
- 48.-** Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, et al. Bile leakage after hepatic resection. *Ann Surg.* 2001;233:45-50.
- 49.-** Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, et al. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch Surg.* 2000;135: 1395-1400
- 50.-** Hayashibe A, Sakamoto K, Shinbo M, et al. New method for prevention of bile leakage after hepatic resection. *J Surg Oncol.* 2006 Jul 1;94:57-60.
- 51.-** Lee CC, Chau GY, Lui WY, et al. Risk factor associated with bile leakage after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1168-1171.

- 52.-Yanaga K, Kanematsu T, Sugimachi K. Intraperitoneal septic complications after hepatectomy. *Ann Surg.* 1986;203:148-152.
- 53.- Koperna T, Kisser M, Schulz F. Infections after liver resections in the elderly. *Langenbecks Arch Chir.* 1997;382:192-196.
- 54.- Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2004;240: 1074-1085.
- 55.- Belghiti J, Noun R, Zante E, et al. Portal Triad Clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. *Ann Surg.* 1996;224:155-161.
- 56.- Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg.* 1989; 210:13-19.
- 57.- Heaney JP, Stanton WK. An improved technique for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg.*1966; 163:237-241.
- 58.- Morgenstern L, Michel SL, Austin E. Control of hepatic bleeding with microfibrillar collagen. *Arch Surg.* 1977;112: 941-943.
- 59.- Stephenson KR, Steinberg SM, Hugues KS, et al. Perioperative blood transfusion are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1988;208:679-687.

- 60.-** Francis DMA. Relationship between blood transfusion and tumor behavior. *Br J Surg*. 1991;78:1400-1428.
- 61.-** Tait BD, d'Apice AJF, Morrow L, Kennedy L. Changes in supressor cell activity in renal dialysis after blood transfusion. *Transplant Proc*. 1984;16:995-997.
- 62.-** Kaplan J, Sarnaik S, Levy J. Transfusion induced immunologic abnormalities not related to AIDS virus. *N Engl J Med*. 1986;313:1227
- 63.-** Donnelly PK, Shenton BK, Alomram AM, et al. A new mechanism of humoral immunosupression in chronic renal failure and its importance to dialysis and transplantation. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association* 1983;20:297-304.
- 64.-** Lenhard V, Gemsa D, Opelz G. Transfusion induced immunologic release of prostaglandine E2 and its role in the activation of T supressor cells. *Transplant Pro.c* 1985;17:2380-2382.
- 65.-** Lawrence RJ, Cooper AJ, Loizidou M, et al. Blood transfusion and recurrence of colorectal cancer : the role of platelet derived growth factors. *Br J Surg*. 1990;77:1106-1109.
- 66.-** Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B, et al. Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion. *Surgery* 1984;95:309-318.

- 67.-** Huguet C, Nordlinger B, Galopin J, et al. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;14:689-693.
- 68.-** Michelson AD, Mac Gregor H, Barnard MR, et al. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb Haemost.* 1994;71:633-640.
- 69.-** Roher MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402-1405.
- 70.-** Johnson M, Mannar R, Wu AVO. Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *Br J Surg.* 1998;85:188-190.
- 71.-** Raccuia JS, Simonian G, Dardik M, et al. Comparative efficacy of topical hemostatic agents in a rat kidney model. *Am J Surg.* 1992; 163:234-238.
- 72.-** Martinowitz U, Saltz R. Fibrin sealant. *Current Opinion in Hematology* 1996;5:395-402.
- 73.-** Carless PA, Anthony M. Systemic review of the use of fibrin sealant to minimize preoperative allogenic blood transfusion. *Br J Surg.* 2002;89:695-703.
- 74.-** Marx G, Mou X. Characterizing fibrin glue performance as modulated by heparin, aprotinin and factor XIII. *J Lab Clin Med.* 2002; 140: 152-160.

- 75.- Dickneite G, Metzner H, Nicolay U. Prevention of suture hole bleeding using fibrin sealant:benefits of factor XIII. *J Surg Res.* 2000;93:201-205.
- 76.- Buchta C, Hedrich HC, Macher M, et al. Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CrioSeal® and Vivostat® in comparsion to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel®. *Biomaterials* 2005; 26: 6233-6241.
- 77.- Kheirabadi BS, Pearson R, Tuthill D, et al. Comparative study of the hemostatic efficacy of a new human fibrin sealant: is an antifibrinolytic agent necessary? *J Trauma.*2002;52:1107-1115.
- 78.- Schlag MG, Hopf R, Redl H. Convulsive seizures following subdural application of fibrin sealant containing tranexamic acid in a rat model. *Neurosurgery* 2000; 47:1463-1467.
- 79.- Schlag MG, Hopf R, Zifko U, et al. Epileptic seizures following cortical application of fibrin sealants containing tranexamic acid in rats. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:63-69.
- 80.- Cobden RH, Thrasher EL, Harris WH. Topical hemostatic agents to reduce bleeding from cancellous bone. A comparison of microcrystalline collagen, thrombin, and thrombin-soaked gelatin foam. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58:70-73.

- 81.-** Mehmet C, Rondinone J, Narinder S, et al. Floseal Matrix: New generation Topical Hemostatic Sealant. *J Card Surg.* 2003;18:486-493.
- 82.-** Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic liver: experience with 68 liver resections. *World J Surg.* 1995; 19:35-41.
- 83.-** Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, et al. Randomized Comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Sur.g* 2001 Aug; 136:922-928.
- 84.-** Eder F, Meyer F, Nestler G, et al. Sealing of the hepatic resection are using fibrin glue reduces significant amount of postoperative drain fluid. *World J Gastroenterol.* 2005;11: 5984-5987.
- 85.-** Noun R, Elias D, Balladur Pet al. Fibrin glue effectiveness and tolerance after elective liver resection: a randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1996;43:221-224.
- 86.-** Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2005; 390:114-120.
- 87.-** Kohno H, Nagasue N, Chang YC, et al. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg.* 1992;16:966-970.

- 88.-** Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, et al. Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg.* 1995;82:1105-1110.
- 89.-** Mariette D, Smadja C, Naveau S et al. Preoperative predictors of blood transfusion on liver resection for tumor. *Am J Surg.* 1997;173:275-279.
- 90.-** Bozzetti F, Gennari L, Ragalia E et al. Morbidity and mortality after surgical resection of liver tumors. Analysis of 229 cases. *Hepatogastroenterology* 1992;39:237-241.
- 91.-** Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Contis JC, et al. Selective hepatic vascular exclusion versus Pringle maneuver in major liver resections: prospective study. *World J Surg.* 2003;27:765-769.
- 92.-** Dupont WD, Plummer WD. Vanderbilt Medical Center, <http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps/index.htm>
- 93.-** Figueras J, López-Ben S, Lladó L, et al. Hiliar dissection versus the “Glissonean” approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial. *Ann Surg.*2003;238:111-119.
- 94.-** Wettergren A, Larsen PN, Rasmussen A, et al. Liver resection over the past decade. *Ugeskr Laeger.* 2008 ;170:1326-1329.
- 95.-** Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U, et al. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5:526-533.

- 96.-** Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2005 ;52:844-848.
- 97.-** Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008 ; 247:49-57.
- 98.-** Moore M, Burak WE Jr, Nelson E et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg*.2001;192:591-599.
- 99.-** Giovannacci L, Renggli JC, Eugster T, et al. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue:preliminary results of a randomized study. *Ann Vasc Surg*. 2001;15:182-185 .
- 100.-** Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, et al. Control of aerostasis in pulmonary metastasectomy by precision resection. Standard technique versus fibrin glue modification. *Chir Ital*. 2002;54:447-453.
- 101.-** Fabian T, Federico JA, Ponn RB. Fibrin glue in pulmonary resection: a prospective, randomized, blinded study. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1587-1592.
- 102.-** Yoshimoto T, Sawamura Y, Houkin K, et al. Effectiveness of fibrin glue for preventing postoperative extradural fluid leakage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1997;37:886-889.

103.- Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, et al. Scientific evidence for application of topical haemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. *J Am Coll Surg.* 2005;200:418-427.

104.- Tanaka K, Tokunaga Y, Vemoto S, et al. Fibrin sealant of the cut surface of liver grafts in partial liver transplantation with living related donors. *J Invest Surg.* 1995;8:243-251

105.- Kram HB, Garces MA, Klein SR et al. Common bile duct anastomosis using fibrin glue. *Arch Surg.* 1985;120:1250-1256.

106.- Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, et al. Incidence and management of bile leakage after partial liver resection. *Dig Surg.* 2008;25:60-66.

107.- Nagano Y, Togo S, Masui H, et al. Risk factors and management of bile leakage after hepatic resection. *World J Surg.* 2003;27:695-698.

108.- Nakai T, Koh K, Funai S, et al. Comparison of controlled and Glisson's pedicle Transections of hepatic helium occlusion for hepatic resection. *J Am Coll Surg.* 1999;189:300-304.