

## UTILIDAD DE UN SELLANTE DE FIBRINA PARA EVITAR EL SEROMA POSTOPERATORIO EN EL VACIAMIENTO GANGLIONAR POR CÁNCER DE MAMA

Dra. Laura Comín Novella / Dr. Félix Lamata Hernández / Dr. José María del Val Gil / Dra. Mónica Oset García / Dra. Marta González Pérez / Dr. José Ángel Muniesa Soriano

Hospital Obispo Polanco. Teruel

### RESUMEN

**Objetivo:** Disminuir la morbilidad de la disección axilar en las pacientes operadas de cáncer de mama reduciendo el número de seromas y la cantidad de linfa drenada, así como reducir el número de días de hospitalización.

**Método:** Se realiza un ensayo clínico pragmático a doble ciego entre las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y a las que se les tiene que efectuar una linfadenectomía axilar.

**Resultados:** Se han reclutado 64 pacientes para el ensayo clínico, 32 pacientes en el grupo experimental, a las que se les rociaba el hueso axilar con el sellante de fibrina, y otras 32 en el control, que no recibieron ningún tratamiento adicional. 20 fueron diagnosticados de seroma post-quirúrgico y tratados mediante punciones repetidas para extracción del líquido. De ellos, el 50% (10 pacientes) formaban parte del grupo experimental y el otro 50% del grupo control. La cantidad de líquido drenado tras la cirugía fue menor en el grupo experimental que en el control (381'5 cm<sup>3</sup> vs 736'0 cm<sup>3</sup>) pero al realizar una "t" de Student no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0'334). La cantidad de líquido puncionado en los casos de seroma también es más elevada en los casos controles respecto al grupo experimental (381'5 vs 736cc) pero sin significación estadística, igual que el tiempo hasta la retirada de los drenajes y la estancia postoperatoria.

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

### ABSTRACT

**Objective:** to decrease the morbidity of axillary dissection in patients with surgical treatment for breast cancer, by decreasing the number of seroma and the drained lymph, and also to reduce the length of stay.

**Method:** we carry out a double blind clinical trial with patients diagnosed with breast cancer that require axillary lymphadenectomy.

**Results:** 64 patients were recruited, 32 in the experimental group (axillary fossa was sprayed with fibrin sealant) and 32 patients in the control group (no additional treatment). 20 patients were diagnosed with postoperative seroma and treated with serial evacuatory punctures. 50% of these patients were in the experimental group and 50% in the control group. There was less drained liquid in the experimental group after the surgery (381'5 cm<sup>3</sup> vs 736'0 cm<sup>3</sup>), but it wasn't statistically significant (p=0'334). The quantity of evacuated liquid when seroma appeared was greater within the control group (381'5 vs 736cc) but it was also not statistically significant, as the days when sewer systems were needed and the length of stay.

**Conclusion:** fibrin sealant does not reduce the lymphatic drainage after axillary lymphadenectomy, period of time when drain tubes are needed or seroma formation.

## INTRODUCCIÓN

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

Con la estandarización de la BSGC indicada en las pacientes con un tumor menor de 3-4 cm y sin evidencia de afectación ganglionar axilar clinicorradiológica, han disminuido los casos que precisan linfadenectomía axilar (LA), disminuyendo entonces la morbilidad que ésta supone<sup>5-8</sup>. Aún así, hay un número de situaciones donde está indicada: los tumores mayores de 4 cm, localmente avanzados, multicéntricos, con adenopatías sugestivas de malignidad o confirmada anatomopatológicamente antes de la intervención, pacientes con cirugía axilar previa, el embarazo y/o la lactancia, biopsia mamaria previa, así como tras BSGC con informe de infiltración tumoral de éste<sup>9,10</sup>. Sin embargo, en otros estudios se decantan por la realización de la BSGC siempre e incluso en pacientes embarazadas, excepto en pacientes que tengan adenopatías afectas confirmadas mediante anatomía patológica<sup>11</sup>.

El grupo del colegio americano de cirujanos oncológicos (ACOSOG) realizó la hipótesis a finales de los años '90 que la LA no sería necesaria en mujeres con axila clínicamente negativa, tumores T1 o T2, cáncer de mama de bajo riesgo y metástasis temprana en el ganglio centinela (GC) en el estudio Z0011<sup>4</sup>. Este estudio concluía que la BSGC, con posterior radioterapia axilar y quimioterapia adyuvante tiene muy poca recidiva locoregional y una excelente supervivencia global comparable con la LA. A pesar de ello, en el estudio realizado por Giuliano, como comentario final detalla que se precisan estudios con mayor número de

pacientes y con un seguimiento más largo para poder seleccionar a las pacientes a las que se les debe completar la LA y, hasta ese momento la LA sigue siendo el gold standard para aquellas pacientes con GC positivo para macrometástasis, no siendo recomendado en el momento actual el no realizar la LA en estas pacientes\*.

La LA tiene al menos hoy en día un elevado valor pronóstico y un papel importante en la estadificación y en la determinación del tratamiento coadyuvante<sup>13,14</sup> pero aumenta significativamente la morbilidad de los pacientes. En trabajos más modernos la BSGC se demuestra equivalente a la LA respecto a la detección de metástasis ganglionares en la axila, pero disminuyendo la morbilidad en las pacientes con axila clínicamente negativa<sup>15</sup>. De todos modos, la elección del tratamiento quirúrgico debe ser una decisión individualizada y tomada conjuntamente con las pacientes después de una correcta información del amplio abanico terapéutico, y requiere una colaboración con todos los especialistas relacionados con esta patología (cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos, oncólogos, cirujanos plásticos...) de cara a aclarar los riesgos y beneficios de la intervención<sup>16</sup>.

Las complicaciones de la LA son: el seroma<sup>17</sup> (la más frecuente), que se encuentra entre el 15 y el 81% de los pacientes, produciendo en general un retraso en el inicio del tratamiento adyuvante<sup>18</sup> y predisponiendo a infección; dehiscencia de la herida y necrosis del colgajo cutáneo<sup>18-21</sup>; linfedema<sup>20-22</sup>; secreción linfática prolongada<sup>23</sup>; parestias<sup>14</sup>; linforrea y linfocele<sup>10</sup>.

Históricamente, el linfedema ha sido la complicación más temida tras la cirugía de la mama. Se ha demostrado que es menos frecuente y severo si se realiza BSGC que si se procede a la LA<sup>15,24</sup>, siendo factores independientes de predicción del linfedema la cantidad de ganglios extirpados y su afectación metastásica<sup>25</sup>.

Después de la cirugía axilar, el segundo factor de riesgo más importante para el desarrollo de linfedema es la radioterapia<sup>26</sup>. Ésta produce fibrosis, causando indirectamente constricción de los canales linfáticos y directamente en los ganglios linfáticos, los cuales disminuyen el filtro y la función inmunológica. La radiación también retrasa el crecimiento de nuevos vasos linfáticos en los tejidos de cicatrización después de la ci-

rugía e inhibe la respuesta linfática normal a los estímulos inflamatorios<sup>27</sup>. El linfedema también ha demostrado relación con la edad avanzada y la presencia de infección cutánea previa<sup>28</sup>.

Aunque no graves, los seromas son la complicación más frecuente tras la LA e incrementan la morbilidad incluyendo la necesidad de aspiraciones frecuentes para evacuarlos, dolor, dehiscencia de la herida, infección, hospitalizaciones prolongadas, disminución de la movilidad de la extremidad, retraso de la cicatrización, linfedema<sup>17</sup>, necrosis del colgajo y reintervención<sup>29</sup>. También pueden retrasar el inicio de la quimioterapia o radioterapia adyuvante influyendo en el tiempo libre de enfermedad y prolongar la estancia hospitalaria<sup>30</sup>.

El seroma está formado por un exudado agudo inflamatorio en respuesta a un trauma quirúrgico en la fase aguda de la cicatrización de heridas<sup>31</sup>. Se trata de un líquido seroso en el espacio muerto post-mastectomía o hueco axilar tras la linfadenectomía tanto con posterioridad a la mastectomía radical modificada o la cirugía conservadora<sup>32</sup>. Hay varios factores que predisponen a la formación de seroma:

-Factores relacionados con el paciente: edad peso, administración de radioterapia o quimioterapia preoperatoria, afectación ganglionar<sup>15</sup>, padecer de hipertensión arterial<sup>33-35</sup>.

-Factores operatorios: aplicación tópica de tetraciclina, número y grado de afectación ganglionar, la extensión de la disección axilar<sup>6, 33, 36, 37</sup>, si se trata de cirugía radical o conservadora<sup>38</sup> (ya que cuanto más extensa es la cirugía sobre el tumor y la linfadenectomía, más se lesionan vasos sanguíneos y linfáticos con la subsiguiente exudación de líquido linfático o serohemático), la delicadeza, la meticulosidad en el procedimiento quirúrgico<sup>32</sup>, el uso de tijeras de ultrasonidos<sup>39-41</sup>, el uso del bisturí eléctrico, bipolar<sup>42</sup> o armónico<sup>43</sup> y la aplicación de sellante de fibrina<sup>13</sup>.

-Factores postoperatorios: la movilización y fisioterapia precoz<sup>44,45</sup> y el no poner drenajes o retirarlos demasiado pronto<sup>14, 18, 46, 47</sup>. A pesar de todo, la fisiopatología no se conoce con seguridad y puede producirse de forma impredecible en ciertos pacientes<sup>18</sup>.

El sellante de fibrina es un agente de uso quirúrgico hemostático y adhesivo derivado de

productos del plasma<sup>48</sup>. El mecanismo de acción del sellante de fibrina corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea.

Los sellantes de fibrina son usados principalmente para la hemostasia, soporte de sutura o adhesión de tejidos. Son útiles para reducir el flujo sanguíneo de órganos sólidos, sellar anastomosis o filtraciones de órganos huecos y reemplazar suturas<sup>49</sup>. Ayudan al cierre de una herida en tejido parenquimatoso, reduce las secreciones de fluidos y la necesidad de drenaje del tórax y la incidencia de complicaciones tales como neumotórax en cirugía torácica, favorecen la hemostasia en úlceras hemorrágicas, la hemostasia rápida, disminuyen las suturas y el tiempo operatorio en cirugía vascular, reducen la incidencia de infección, filtración de fluido cerebroespinal y fístula en procedimientos neuroquirúrgicos<sup>50, 51</sup>.

## OBJETIVOS

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

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

2.- Reducir el número de días de hospitalización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

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

La población diana son los pacientes con cáncer de mama e indicación de disección axilar, siendo la población accesible los pacientes diagnosticados de cáncer de mama y tratados en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Teruel "Obispo Polanco" con indicación -de linfadenectomía axilar, desde agosto de 2007 hasta noviembre de 2010.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con cáncer de mama a quienes se les fuera a realizar linfadenectomía axilar, tales como las pacientes con punción aspiración con aguja fina (PAAF) ganglionar positiva para células malignas

de neoplasia de mama, con tamaño tumoral mayor de 3 cm, adenopatías axilares sugestivas o con confirmación anatomopatológica de malignidad o bien aquellas pacientes que, tras BSGC, resultó positivo para metástasis. También se incluyeron aquellas pacientes que tenían el ganglio centinela negativo pero que formaron parte de la validación de la técnica de la BSGC en nuestro Hospital, por lo que se les sometía a linfadenectomía axilar.

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

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

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

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

La aplicación de 2ml del sellante de fibrina fue protocolizada y se realizó mediante el equipo pulverizador en el hueco axilar y pared torácica en los pacientes con mastectomía radical modificada. Posteriormente se realizó compresión durante 3 minutos.

Se dejó invariablemente un drenaje tipo Blake de 19 French en el hueco axilar y, si se realizó mastectomía, otro de 15 French en la zona

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

## RESULTADOS

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

La distribución por sexos ha sido de 61 mujeres y tres hombres.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De los 64 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 20 fueron diagnosticados de seroma postquirúrgico y tratados mediante punciones repeti-

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

Tabla 1. Variables recogidas en ambos grupos para demostrar su comparabilidad.

das para extracción del líquido. De ellos, el 50% (10 pacientes) formaban parte del grupo experimental y el otro 50% del grupo control.

Se realiza una "t" de Student de la cantidad en centímetros cúbicos (cm3) del material drenado tras la cirugía oncológica de la mama, entre los grupos experimental y control, obteniendo un

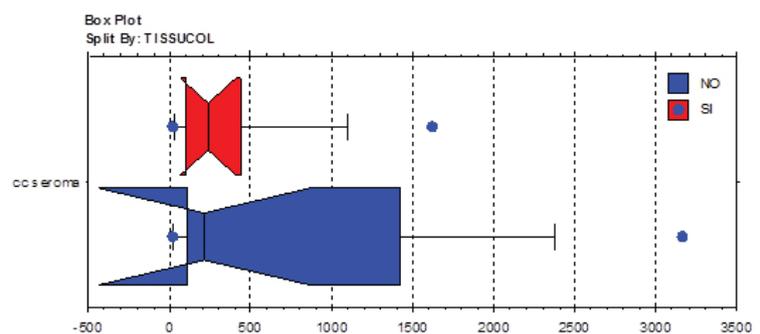


Gráfico 1. box Plot de la cantidad de líquido aspirado en los pacientes con seroma: los de color rojo, el grupo experimental y los de color azul, el control.

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

Tabla 2: análisis descriptivo de la cantidad de seroma aspirado en los pacientes del grupo experimental y el control.

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

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

resultado de  $p=0'334$ , que no permite rechazar la hipótesis nula, por lo que afirmamos que el sellante de fibrina NO reduce la cantidad total de seroma aspirado. A pesar de que la media de líquido drenado en el grupo experimental fue menor que el del grupo control (381'5 cm<sup>3</sup> vs 736'0 cm<sup>3</sup>) este dato puede ser explicado por el azar, debido a la gran dispersión de los datos, como se observa en el siguiente gráfico.

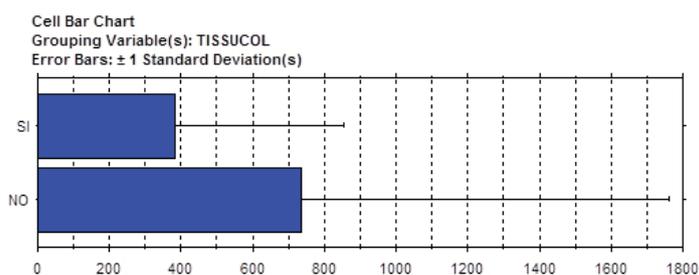


Gráfico 2. Diagrama de barras entre la cantidad de seroma aspirado en el grupo experimental y el control.

Otra de las variables estudiadas fue el drenaje total, tanto para el grupo experimental como para el control.

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

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

Otra variable analizada es el tiempo necesario para la retirada de los drenajes. Se realiza nuevamente un análisis mediante “t” de Student sobre el día de retirada del segundo drenaje comparando el grupo experimental y el control

sin obtener diferencias estadísticamente significativas ( $p=0'943$ )

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

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

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

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

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

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

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

La cantidad de líquido aspirado por punción en las pacientes que presentan seroma, es superior en el grupo control (media= 736 cm<sup>3</sup> en

	Sellante (32) +/- DS	Control (32) +/- DS	Test	P
Cantidad total drenaje (cm <sup>3</sup> )	743'3 +/- 753'5	857'34 +/- 971'8	t-Student= -0'5	0'6018524
Seroma:			Chi-2= 0'000	1'0
Sí	10	10		
No	22	22		
Cantidad de seroma total (cm <sup>3</sup> )	381'5 +/- 472'4	736 +/- 1027	t-Student= -0'991	0'334
Día retirada 1er drenaje	3'5 +/- 2'4	3'5 +/- 1'8	t-Student= 0'000	0'951
Día retirada 2º drenaje	7'7 +/- 5,8	7'4 +/- 5,3	t-Student= 0'21	0'943
Estancia postoperatoria	4'25 +/- 2'58	5'03 +/- 4'68	t-Student= - 0'826	0'412

Tabla 4. Comparación de grupos. Variables principales del estudio.

el grupo control vs 381'5 cm<sup>3</sup> en el experimental). Estos datos, como el resto, no tienen significación estadística. Sin embargo, sí se observa un distinto comportamiento de los grupos: el experimental es más homogéneo y predecible, con menor dispersión de los datos, mientras el control es más heterogéneo e impredecible, con mucha mayor dispersión de los datos. El efecto de cierta tendencia no significativa a la disminución del líquido drenado en los pacientes en los que se ha empleado el sellante de fibrina se ha objetivado en otros trabajos, como el de Mustonen et al<sup>52</sup>, Vaxman et al<sup>53</sup> y Ulusoy et al<sup>54</sup>.

Respecto a la estancia hospitalaria, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas pero cabe decir que a nuestras pacientes se les daba el alta antes de retirar los drenajes, así

que una permanencia prolongada de los mismos no influía en esta variable. Esta no es una variable recogida por muchos autores. Se reporta en 6 trabajos con un total de 464 pacientes, de los que 164 se encontraban en el grupo del sellante de fibrina. Uden et al<sup>56</sup> afirma que el empleo de sellante de fibrina no disminuye la estancia hospitalaria sino, al contrario, la incrementa. Moore et al<sup>57</sup> repuntan una disminución de la estancia hospitalaria pero sin significación estadística. Gilly et al<sup>58</sup> sí que objetiva una disminución de la estancia hospitalaria con significación estadística. Mustonen et al<sup>52</sup> no objetivan diferencias al respecto. El sellante de fibrina no parece tener un impacto significativo en la duración de la estancia hospitalaria, con una diferencia de la media estandarizada de -0'20 días y un intervalo de confianza del 95% de -0'23-1'02.

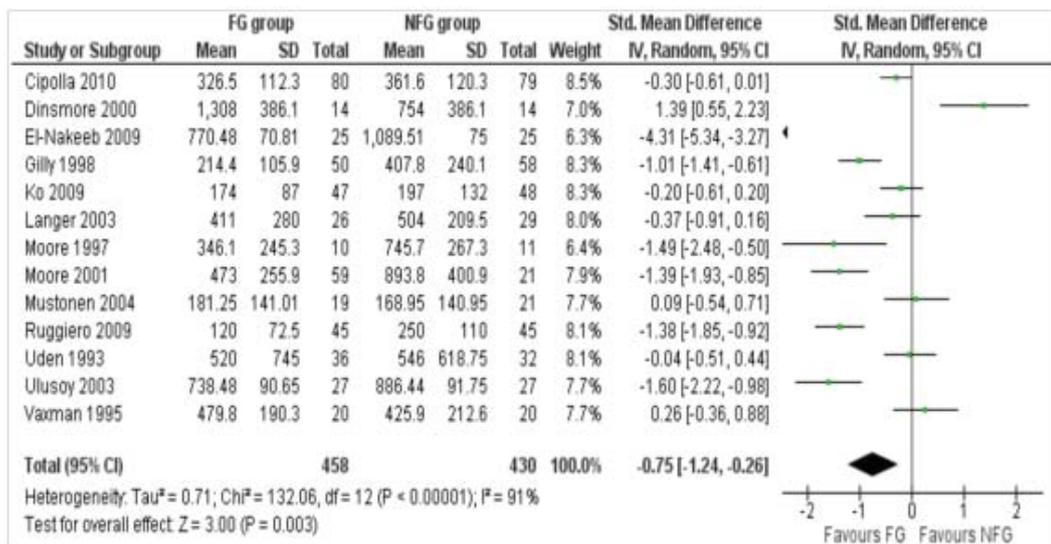


Fig. 2. Gráfico tipo forest plot para el volumen total de seroma aspirado, intervalo de confianza (CI) según los diferentes estudios publicado en el meta-análisis de Sajid et al<sup>55</sup>.

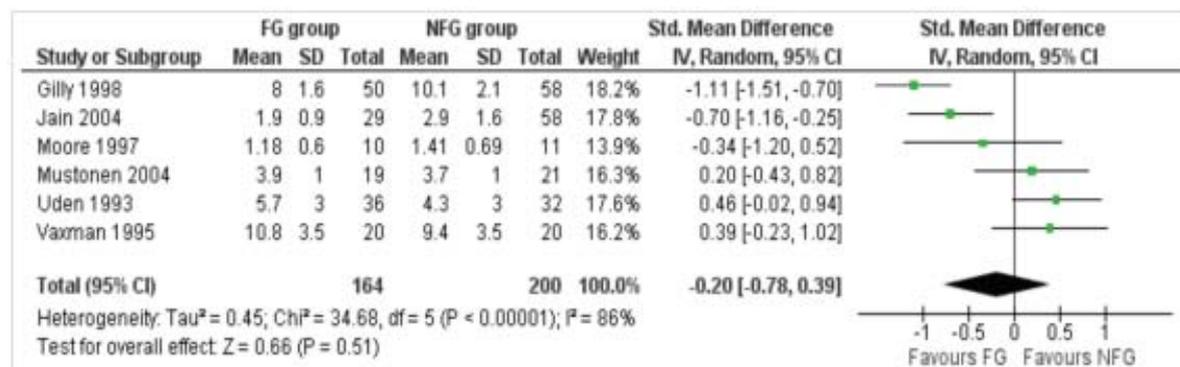


Fig. 3. Gráfico tipo forest plot respecto a la estancia hospitalaria según el meta-análisis de Sajid et al<sup>55</sup>.

Revisando la literatura al respecto existen 17 trabajos que realizan un ensayo clínico (tabla 1, pág. 21), con más o menos pacientes (el que menos el de Moore et al<sup>57</sup> con 10 pacientes en el grupo control y 11 en el experimental, y el que más el de Cipolla et al<sup>21</sup> con 80 pacientes en cada grupo), el más antiguo es el de Uden et al<sup>56</sup> de 1993 y el más moderno el de Miri Bonjar et al<sup>29</sup> del 2012.

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

Existen dos trabajos que se preguntan si la no colocación de drenajes repercutirá en la formación de seromas, volumen de seroma aspirado y la estancia hospitalaria. Jain et al<sup>59</sup> concluye que el colocarlos se asocia con una estancia postoperatoria más prolongada y se presenta una incidencia de seroma similar. También postula que es preferible el uso del sellante de fibrina a la colocación de drenaje axilar en las pacientes sometidas a mastectomía radical modificada. En el trabajo de Johnson et al<sup>60</sup> se objetiva una menor formación de seroma en las pacientes con sellante de fibrina sólo versus a las pacientes que se les ha dejado un drenaje convencional. Eso sí, los volúmenes de seroma aspirado fueron mayores en las pacientes tratadas con el sellante de fibrina.

La cantidad de sellante de fibrina a aplicar es variable, aunque la mayoría administran 2 ml. Hay estudios, como el de Ulusoy et al<sup>54</sup> que emplea 4 ml. El de Vaxman et al<sup>53</sup> emplean 5 ml. El de Moore et al<sup>61</sup> emplean 4, 8 ó 16 ml. Ruggiero et al<sup>20</sup> emplea 2 ml en el lecho, otros 2 en la axila y además, añade un parche de colágeno en la fosa axilar. Segura et al<sup>62</sup> emplea 10 ml, Dinsmore

et al<sup>63</sup> 15 ml y Moore et al<sup>57</sup>, 20 ml. La dosis de sellante de fibrina no parece tener relación con los resultados obtenidos<sup>19</sup>.

Los resultados son dispares, en el trabajo de Langer et al<sup>64</sup>, Moore et al<sup>57, 61</sup>, Segura et al<sup>62</sup> y Ko et al<sup>65</sup>, el empleo del sellante de fibrina disminuye la cantidad total de drenaje y los días hasta la retirada de los drenajes. Los trabajos de Jain et al<sup>59</sup>, Ruggiero et al<sup>13</sup>, Segura et al<sup>62</sup> y Gilly et al<sup>58</sup> sí que han demostrado que disminuyen la formación de seromas. En cambio, en los trabajos de Ulusoy et al<sup>54</sup>, Johnson et al<sup>60</sup>, Cipolla et al<sup>21</sup> y Miri Bonjar et al<sup>29</sup> no se objetivan beneficios significativos en la reducción del drenaje total, en los días que se precisan hasta retirar los drenajes ni en la formación de seromas, este último dato también es confirmado en el trabajo de Uden et al<sup>56</sup>. Incluso alguno de ellos comunica que no puede sustituir el instilar el sellante de fibrina a la colocación de drenajes. Dinsmore et al<sup>63</sup> concluye que el uso del sellante de fibrina incrementa el drenaje total, los días hasta retirar los drenajes y las complicaciones. La disparidad de resultados se da incluso en diferentes trabajos del mismo autor. Ruggiero et al<sup>13</sup> en 2007 concluyó uno diciendo que el sellante de fibrina podía ser útil para disminuir la formación de seromas, la magnitud y la formación del mismo, en cambio el mismo autor, pero en 2009<sup>66</sup>, afirmó que el sellante de fibrina no previene la formación de seroma pero sí el número de punciones y la cantidad de líquido evacuado cuando ya se ha formado el seroma.

Nuestro riesgo relativo es 1, con lo que no existe asociación entre el uso del sellante de fibrina o no y la formación de seroma. Hay trabajos, como el de Gilly et al<sup>58</sup>, Langer et al<sup>64</sup>, Uden et al<sup>56</sup>, Dinsmore et al<sup>63</sup> que el riesgo relativo es mayor de uno, con lo que el uso del sellante de

fibrina incrementaría la formación de seroma. En cambio, otros trabajos como el de Segura et al<sup>62</sup>, Ko et al<sup>66</sup>, Moore et al<sup>65</sup>, Mustonen et al<sup>52</sup> y Jain et al<sup>59</sup>, que el riesgo relativo es inferior a uno, por lo que el uso del sellante de fibrina protege de la formación del seroma.

Hay dos motivos fundamentales por los que existe tanta disparidad de resultados. El primero es por la falta de consenso en la definición de seroma. La mayoría de artículos describen el seroma como una colección palpable de líquido debajo de la herida, sin embargo, algunos estudios han estipulado que el seroma está presente sólo cuando requiere múltiples punciones evacuadoras o se alcanza un mínimo volumen aspirado<sup>67</sup>. El segundo, donde alguno de los autores detectan seromas de forma clínica, palpándolos por debajo de la herida, otros emplean la ecografía para cuantificar con precisión la presencia de seroma, lo que implica la detección de acúmulo de líquido de forma subclínica, es decir, su sobrediagnóstico<sup>19</sup>.

La variabilidad de los resultados también puede explicarse por las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos analizados<sup>69</sup>.

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

Existen tres metanálisis al respecto: el realizado por Carless et al<sup>19</sup>, el de van Bommel et al<sup>68</sup> y el de Sajid et al<sup>55</sup>. Los tres concluyen que no hay evidencia de que el sellante de fibrina empleado tras la disección axilar por cáncer de mama prevenga el seroma o reduzca el drenaje postoperatorio. También comentan que la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos es pobre.

El objetivo principal del estudio, demostrar que el empleo del sellante de fibrina tras la LA por neoplasia de mama disminuya el drenaje linfático, la formación de seromas y los días necesarios hasta la retirada del drenaje, no se ha

cumplido, en concordancia con algunos de los estudios más significativos que hay sobre el tema en la bibliografía.

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

## CONCLUSIONES

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

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

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

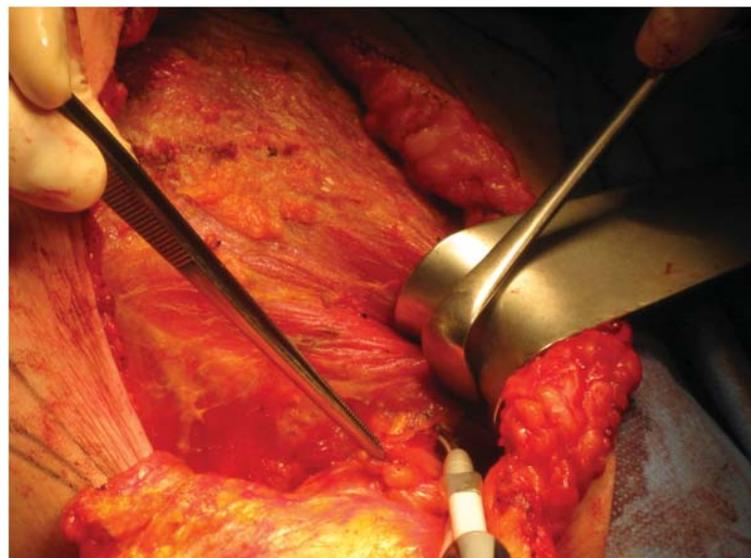


Fig. 1. Ya realizada la mastectomía, se realiza la linfadenectomía axilar con bisturí armónico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16: 481-488, 2005.
2. Tebé C, Márquez-Calderón S, Benítez JR, Sánchez-Lanuza M, Fernández R, Aguado MJ, et al. Estado actual de la cirugía oncológica de mama en Andalucía y Cataluña. *Cir Esp*. 2009;86(6):369-377.
3. Viana Zulaica C. Guía de práctica clínica del cáncer de mama. *Guías Clínicas* 2007; 7 (36)
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 feb 9;305(6) :369-75.
5. Olson JA, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American college of surgeons oncology group trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3530-5.
6. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American college of surgeons oncology group trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007 Aug 20;25(24):3657-63. *Eub* 2007 May 7.
7. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4312-21.
8. Samphao S, Eremin J, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol*. 2008 may;15(5):1282-96.
9. Acea Nebril B. Linfadenectomía y biopsia del ganglio centinela. In: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. *Cirugía de la mama*. Arán ediciones. 2006: 375-398.
10. Manchon P, Borràs JM, Ferro T, Espinàs JA. Breast cancer oncogua. *Clin Transl Oncol* (2010) 12:13-137.
11. Kaufmann M, Morrow M, Von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* March 1, 2010.
12. Giuliano AE, Morrow M. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer?. *Clin Exp Metastasis* (2012) 29:687-692.
13. Ruggiero R, Procaccini E, Piazza P, Décimo G, Iovino F, Antonioli G et al. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *The American journal of Surgery*, Vol 196, No 2, August 2008.
14. Piñero Madrona A, Illana Moreno J, Galindo Fernández P, Canteras Jordana M, Castellanos Escrig G, Robles Campos R et al. El desarrollo de seroma poslinfadenectomía axilar por cáncer de mama y su relación con determinados parámetros del drenaje aspirativo. *Cir Esp*. 2001;70:147-151.
15. Kell M, Burke J, Barry M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* (2010) Apr; 120(2):441-447.
16. Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Basile U, Orlando G, Pedullà G et al. Usefulness of Harmonic Focus during axillary lymph node dissection: a prospective study. *Sur Innov*. 2011 Sep;18(3):231-4
17. Akinci M, Cetin B, Aslan S, Kulacoglu H. Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection. *Acta Chir Belg* 2009, 109,000.000
18. Kuroi K, Shiroshita T, Oikawa T. Seroma after breast surgery: a challenge over the centuries. *Res. Adv. In cancer* 6, 2006.
19. Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93:810-819.
20. Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J. Surg*. 2006;76:1088-1095.
21. Cipolla C, Fricano S, Vieni S, Graceffa G, Licari G, Torcivia A et al. Does the use of fibrin glue prevent seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer? A prospective randomized trial in 159 patients. *J Surg Oncol*. 2010 Jun 1;101(7):600-3.
22. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:1959-1972
23. Neuss H, Raue W, Koplín G, Schwenk W, Reetz C, Mall

- JW. Intraoperative application of fibrin sealant does not reduce the duration of closed suction drainage following radical axillary lymph node dissection in melanoma patients: a prospective randomized trial in 58 patients. *World J Surg* (2008) 32:1450-1455
24. McLaughlin A, Wright M, Morris K, Giron G, Sampson M, Brockway J et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008 nov 10;26(32):5213-9.
  25. Yen T, Fan X, Sparapani R, Laud P, Walker A, Nattinger A. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older breast cancer women. *Ann Surg Oncol*. 2009 April; 16(4): 979-988.
  26. Fu M, Chen C, Haber J, Guth A, Axelrod D. The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1847-1853.
  27. Bennet Britton TM, Purushotham AD. Understanding breast cancer-related lymphoedema. *Surgeon*, 1 apr 2009, pp.120-24.
  28. Mak SS, Yeo W, Lee YM, Tse SM, Ho FP, Zee B et al. Risk factors for the initiation and aggravation of lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Hong Kong Med J* 2009;15(suppl 4):S8-12.
  29. Miri Bonjar MR, Maghsoudi H, Samnia R, Saleh P, Parsafar F. 1. Efficacy of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:643132.
  30. Braithwaite D, Satariano WA, Sternfeld B, Hiatt RA, Ganz PA, Kerlikowske K et al. Long-term prognostic role of functional limitations among women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 6;102(19):1468-77.
  31. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S et al. Pathophysiology of seroma in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(4):288-93.
  32. Sampathraju S, Rodrigues G. Seroma formation after mastectomy: Pathogenesis and prevention. *Indian J Surg Oncol* (October-december 2010) 1(4):328-333.
  33. Nadkarni MS, Rangole AK, Sharma RK, Hawaldar RV, Parmar VV, Badwe RA. Influence of surgical technique on axillary seroma formation: a randomized study. *ANZ J. Surg* 2007; 77: 385-389.
  34. Loo WT, Chow LW. Factors predicting seroma formation after mastectomy for Chinese breast cancer patients. *Indian J Cancer* 2007;44:99-103.
  35. Akinci M, Cetin B, Aslan S, Kulacoglu H. Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection. *Acta Chir Belg*. 2009 Jul-Aug; 109(4):481-3.
  36. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S et al. Evidence-based risk factors for seroma in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(4):197-206.
  37. Bijek JH, Aucouturier JS, Doridot V, Ghemari T, Nos C. Axillary lymphocele after axillary dissection or sampling of sentinel lymph node in breast cancer. *Bull Cancer* 2005; 92 (2):178-83.
  38. Lida S, Furukawa K, Yanagihara K, Iwasaki R, Kurita T, Tsuchiya S et al. An analysis of factors that influence the duration of suction drainage in breast cancer surgery. *J Nippon Med Sch* 2008;75 (6)
  39. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SM, Iacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur. J. Surg Oncol*, 2004 Jun; 30(5):526-30.
  40. Rodd CD, Welchur VR, Holly-Archer F, Clark A, Pereira JH. Randomized clinical trial comparing two mastectomy techniques. *World J Surg*. 2007 Jun;31(6):1164-8.
  41. Sanguinetti A, Docimo G, Ragusa M, Calzolari F, D'Ajello F, Ruggiero R et al. Ultrasound scissors versus electrocautery in axillary dissection: our experience. *G Chir*. 2010 Apr;31(4):151-3.
  42. Manouras A, Markogiannakis H, Genetzakis M, Filippakis GM, Lagoudianakis EE, Kafiri G et al. Modified radical mastectomy with axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. *Arch Surg*. 2008 Jun; 143(6):575-80; discussion 581.
  43. Kontos M, Kothari A, Hamed H. Effect of harmonic scalpel on seroma formation following surgery for breast cancer: a prospective randomized study. *J BUON* 2008 Apr-Jun;13(2):223-30.
  44. Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. *Breast Canc Res And Treatment* (2005) 90:263-271.
  45. Rezende LF, Beletti PO, Franco RL, Moraes SS, Gurgel MS. Random clinical comparative trial between free and directed exercise in post-operative complications of breast cancer. *Rev assoc Med Bras*. 2006 Jan-Feb;52(1):37-40. Epub 2006 Apr 10.
  46. Dalberg K, Johansson H, Signomklao T, Rutgvist LE, Bergkvist L, Frisell J et al. A randomized study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Aug;30(6):602-9.

47. Barton A, Blitz M, Callahan D, Yakimets W, Adams d, Dabbs K. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial: results from a halted randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2006 May;191(5):652-6.
48. . Moore MM, Freeman MG. Fibrin sealant in breast surgery. *J Long Term Eff Med Implants.* 1998;8(2):133-42.
49. Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present and future: a brief review. *Woeld J Surg* (2010) 34:632-634.
50. Canonico S. The use of human fibrin blue in the surgical operations. *Acta Biomed.* 2003;74 Suppl 2:21-5.
51. Spotnitz WD. Hemostats, sealants and adhesives: a practical guide for the surgeon. *Am Surg.* 2012 Dec;78(12):1305-21.
52. Mustonen PK, Härmä MA, Eskelinen MJ. The effect of fibrin sealant combined with fibrinolysis inhibitor on reducing the amount of lymphatic leakage after axillary evacuation in breast cancer. a prospective randomized clinical trial. *Scand J Surg.* 2004; 93(3):209-12.
53. Vaxman F, Kolbe R, Stricher F, Boullenois JN, Volkmar P, Gros D et al. Biological glue does not reduce lymphorrhoea after lymph node excision. randomized prospective study on 40 patients. *Ann Chir,* 1995;49(5):411-6.
54. Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J.* 2003 Sep-Oct;9(5):393-6.
55. Sajid MS, Hutson K, Kalra L, Bonomi R. The role of fibrin glue instillation under skin flaps in the prevention of seroma formation and related morbidities following breast and axillary surgery for breast cancer: a meta-analysis. *J. Surg Oncol.* 2012 Nov;106(6):783-95.
56. Udén P, Aspegren K, Balldin G, Garne JP, Larsson SA. Fibrin adhesive in radical mastectomy. *Eur J Surg.* 1993(May;159(5):263-5.
57. Moore MM, Nguyen DH, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: a randomized prospective trial. *Am Surg.* 1997 Jan;63(1):97-102.
58. Gilly FN, François Y, Sayag-Beaujard AC, Glehen O, Brachet A, Vignal J. Prevention of lymphorrhoea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial. *Eur Surg Res.* 1998;30(6):439-43.
59. Jain PK, Sowdi R, Anderson ADG, MacFie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *BrJSurg.* 2004 Jan;91(1):54-60.
60. Johnson L, Cusick TE, Helmer SD, Osland JS. Influence of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *Am Jour Surg* 189 (2005) 319-323.
61. Moore M, Burak WE, Nelson E, Kearney T, Simmons R, Mayers L et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg Vol* 192, No5, May 2001.
62. . Segura Castillo JL, Estrada Rivera O, Castro Cervantes JM, Cortés Flores AO, Velázquez Ramírez GA, González Ojeda A. Reducción del drenaje linfático posterior a mastectomía radical modificada con la aplicación de gel de fibrina. *Cir Ciruj* 2005; 73:345-350.
63. Dinsmore RC, Harris JA, Gustafson RJ. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial. *Am Surg.* 2000 Oct;66(10):982-5.
64. Langer S, Guenther JM, Difronzo A. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003 Jan; 69(1):77-81.
65. Ko E, Han W, Cho J, Lee JW, Kang SY, Jung SY, et al. Fibrin glue reduces the duration of lymphatic drainage after lumpectomy and level II or III axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2009 Feb;24(1):92-6. Epub 2009 Feb 28.
66. Ruggiero R, Procaccini E, Gili S, Cremone C, Parmeggiani D, Conzo G, et al. New trends on fibrin glue in seroma after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *G Chir.* 2009 Jun-Jul;30(6-7):306-10.
67. Burak WE, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol.* 1997 Jan;64(1):27-31.
68. Van Bommel AJ, Van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011 oct;37(10):829-35.