



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Evaluación de la eficacia y seguridad del sellante hemostático Hemopatch® en la reducción de la incidencia de la hemorragia y la fístula biliar tras la cirugía de resección hepática.

Alumno: Jorge Sancho Muriel

Tutor: Francisco Javier Lacueva

Máster en Investigación en Medicina Clínica.

RESUMEN:

Introducción:

La morbilidad, mortalidad y los costes tras la cirugía hepática están influenciados en gran medida por las pérdidas hemáticas y las fístulas biliares que se producen durante la cirugía de resección hepática, por lo que es fundamental conseguir una buena hemostasia y bilioestasia durante el procedimiento. Los agentes hemostáticos tópicos se han hecho populares por mejorar la hemostasia perioperatoria y prevenir la fístula biliar, sin embargo el uso ampliamente difundido en cirugía hepática contrasta con la escasez de estudios comparativos de calidad que avalen su eficacia clínicamente relevante.

Material y métodos:

Ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, con dos brazos, en los que tras la resección hepática programada por patología hepática, realizando la hemostasia quirúrgica según práctica clínica habitual, en uno de los brazos se utiliza el hemostático Hemopatch® sobre la superficie de transección hepática (grupo experimental) mientras que en el otro no se aplica ningún hemostático (grupo control).

Objetivo

El objetivo principal del estudio es determinar la eficacia de la utilización del hemostático local Hemopatch® en la incidencia de fístula biliar y hemorragia postoperatoria en pacientes sometidos a Cirugía Hepática programada durante los 30 +/- 10 días tras la realización de la misma.

ABSTRACT

Introduction:

Morbidity, mortality and costs after liver surgery are influenced largely by blood loss and biliary leakage during liver resection surgery, so it is essential to get a good biliostasis and hemostasis during the procedure. Topical hemostatic agents have become popular to improve perioperative hemostasis and prevent the formation of biliary fistula, however widespread use in liver surgery contrasts with the scarcity of comparative quality studies to support its clinically relevant effectiveness.

Material and methods:

Randomized, single-blind, two-arm study, in which after scheduled liver resection for liver disease, performing surgical hemostasis as routine clinical practice, on one arm the Hemopatch[®] hemostatic patch is used on the transected liver surface (experimental group) while on the other arm, hemostatic control is not applied (control group).

Objective

The main objective of the study is to determine the effectiveness of the use of the Hemopatch[®] local hemostatic in the incidence of biliary fistula and postoperative bleeding in patients undergoing scheduled liver surgery during the 30 +/- 10 days after the completion of this surgical procedure.

PALABRAS CLAVE

Hemostático

Cirugía hepática

Hemorragia

Fístula biliar

Complicación postoperatoria

KEYWORDS

Hemostatic

Liver surgery

Hemorrhage

Biliary fistula

Postoperative complication



INDICE

✚ RESUMEN / ABSTRACT	2
✚ PALABRAS CLAVE / KEYWORDS	4
✚ INTRODUCCIÓN	6
✚ HIPÓTESIS	10
✚ OBJETIVOS	10
✚ MATERIAL Y MÉTODOS	11
- Diseño del estudio	11
- Lugar	12
- Sujetos	12
- Periodo de inclusión y de seguimiento	14
- Producto sanitario Hemopatch®	14
- Variables del estudio	16
- Protocolo de actuación	20
- Análisis de los datos	23
- Dificultades y limitaciones	24
✚ ASPECTOS ÉTICOS	25
✚ PLAN DE TRABAJO	27
✚ APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	29
✚ PRESUPUESTO	30
✚ BIBLIOGRAFÍA	31
✚ ANEXOS	33

INTRODUCCIÓN

La realización de una hemostasia adecuada es un requisito fundamental para realizar con éxito cualquier procedimiento quirúrgico, particularmente en los casos de cirugía visceral abdominal, donde un sangrado puede tener un desenlace fatal. El sangrado y la fuga biliar originados a partir de la superficie cruenta del parénquima tras la cirugía hepática es un fenómeno frecuente, a la vez que una complicación importante, lo que ha constituido históricamente la principal limitación en el desarrollo de la cirugía de este órgano. Además gran parte de los pacientes sometidos a cirugía hepática presentan hepatopatías crónicas de base, lo que dificulta especialmente la hemostasia durante el procedimiento quirúrgico y aumenta sustancialmente el riesgo de sangrado postoperatorio, debido al reducido número de plaquetas y a las alteraciones de la coagulación propias de estos pacientes ¹.

El control de la hemorragia intraoperatoria se realiza inicialmente utilizando técnicas como la compresión, las ligaduras, los clips, el electrocauterio o los clamps. A pesar de realizar una hemostasia cuidadosa y meticulosa con la utilización de las técnicas quirúrgicas tradicionales, en muchas ocasiones no es fácil controlar el sangrado. Actualmente en la mayoría de los casos en los que no se consigue una hemostasia eficaz, el cirujano recurre a la utilización de hemostáticos locales ².

Hasta hace unas décadas las resecciones hepáticas eran consideradas cirugías de alto riesgo por la elevada incidencia de hemorragia intraoperatoria y de complicaciones postoperatorias inmediatas, con tasas de mortalidad de hasta un 20%, cifras que se han visto reducidas en los centros de cirugía hepatobiliar hasta un 2,5% actualmente, gracias a muchos factores entre los que destacan los avances técnicos de la cirugía, la mejor selección de los pacientes, las mejoras en el diagnóstico, el manejo multidisciplinar de los pacientes, y principalmente la estandarización de las resecciones hepáticas anatómicas ^{3,4}.

Las resecciones anatómicas han disminuido la necrosis hepática, la hemorragia y la incidencia de fístulas biliares, para el desarrollo de las mismas ha sido fundamental el minucioso conocimiento de la anatomía hepática ⁵.

El sangrado y la fístula biliar tras la resección hepática son los principales determinantes de la morbilidad postoperatoria, con una incidencia estimada alrededor del 4,2-10% y del 4-17% respectivamente ^{6,7}. El riesgo individual de sangrado o fístula biliar en la

cirugía hepática es particularmente difícil de definir en el momento intraoperatorio. Todo ello ha motivado que desde hace tiempo, el control de estas posibles complicaciones constituya una de las principales preocupaciones de esta cirugía.

Por otro lado, múltiples agentes hemostáticos se han ido introduciendo en la práctica quirúrgica habitual desde hace 60 años al presente. Entre estos hemostáticos locales se encuentran la celulosa oxidada, el colágeno fibrilar, las esponjas, las gelatinas y las combinaciones de trombina ⁸⁻¹⁰.

En 1909, Bergel utilizó por primera vez la fibrina como hemostático local ¹¹. En 1945, se introdujeron los hemostáticos tópicos Gelfoam[®] (esponja de colágeno porcino) y Oxygel[®] (celulosa oxidada). En 1960 hizo su aparición Surgicel[®] (celulosa oxidada). Sin embargo, los primeros sellantes de fibrina se hallaron muy limitados por la falta de fuentes de fibrinógeno purificado ¹².

Inicialmente, su uso mayoritario fue en la cirugía cardiovascular. Una revisión realizada en 1996 documentó más de 2.300 artículos clínicos relacionados con la aplicación en cirugía de los sellantes de fibrina; el mayor número de artículos comunicados fue de cirugía cardiorrástica ¹².

Kohno ¹³ comparó mediante un estudio aleatorizado la eficiencia de un compuesto clásico de fibrinógeno/fibrina con la aplicación de un polvo de colágeno tras cirugía de resección hepática electiva en 62 pacientes, el resultado fue que no hallaron diferencias significativas entre los grupos. La eficiencia hemostática primaria, fuga biliar, morbilidad y mortalidad fueron comparables.

En la práctica clínica, la eficiencia de los hemostáticos tópicos en la consecución de la hemostasia es difícil de cuantificar. Además cuantificar las pérdidas hemáticas durante el postoperatorio es difícil, pudiéndose inferir únicamente por el volumen del drenaje y el número de concentrados hemáticos transfundidos al paciente ³. El volumen de la pérdida sanguínea durante la cirugía hepática depende de muchos factores: enfermedades de base, coagulación sistémica, patología asociada, la complejidad quirúrgica, experiencia del cirujano, presión venosa central y la hemodinámica local.

Por otra parte, las fugas biliares comparativamente con el sangrado, son mucho más difíciles de identificar, definir y en particular de cuantificar. Estudios de

experimentación animal han mostrado la utilidad de los pegamentos de colágeno en la prevención de las fístulas biliares ¹⁴.

En un estudio de cohortes en 32 pacientes, se realizó un Split del lóbulo hepático derecho en un adultos, comparando la utilización de Tachosil® frente a pegamento de fibrina. En la primera cohorte dieciséis pacientes fueron tratados con la administración de pegamento de fibrina en la transección. En los siguientes 16 pacientes se trató la zona de transección con Tachosil®. No se objetivaron diferencias en la necesidad de transfusión postoperatoria, sin embargo, el grupo de pacientes tratado con pegamento de fibrina presentó una incidencia de fuga biliar significativamente inferior. Los autores justifican el resultado con la suposición de que su base rica en fibrina previene las fugas biliares, al ocluir los radicales biliares presentes en la transección hepática ¹⁵.

El primer ensayo clínico, comparando los agentes hemostáticos (Tachosil®) frente a la hemostasia quirúrgica estándar con Argón, fue publicado por Frilling ¹⁶ en el año 2005, objetivando en el grupo con Tachosil® una superioridad en la reducción de tiempo de hemostasia intraoperatorio y un menor débito en el drenaje postoperatorio (n =121), posteriormente Fischer publicó un estudio similar con 119 pacientes, con resultados similares en cuanto a la reducción del tiempo de hemostasia intraoperatorio, sin encontrar beneficio en la morbi-mortalidad postoperatoria ¹⁷.

En el año 2007 Figueras publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, en el que comparaba la eficacia de un pegamento de fibrina (Tissucol® + esponja de colágeno) frente a un grupo control en el que no se aplicaba ningún hemostático tópico. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias entre ambos grupos respecto a las pérdidas sanguíneas, transfusión de sangre e incidencia de fístula biliar. En base a los resultados obtenidos, los autores concluyeron que el cese de la utilización del sellante de fibrina supondría un ahorro de costes, que estaría justificado ^{1,9}.

Existen numerosos estudios sobre el uso de hemostáticos de colágeno ¹⁸, en un ensayo clínico publicado recientemente demuestra que el tiempo de hemostasia intraoperatorio de un hemostático tópico de colágeno (Sangustop®) no es inferior al de otro hemostático de fibrinógeno y trombina (Tachosil®) ¹⁹.

Como podemos observar existen multitud de estudios publicados en cuanto al uso de estos agentes, en líneas generales, quedan pocas dudas respecto a su efecto hemostático

intraoperatorio, con un impacto beneficioso en las pérdidas sanguíneas, sin existir evidencia a favor de la eficacia en la disminución de la incidencia de sangrado y de fístula biliar postoperatoria. Sin embargo, existe una amplia variabilidad de los resultados en los estudios publicados, esto podría ser debido a los diferentes criterios de inclusión de los pacientes, la diversidad de los agentes utilizados, la pobre estandarización de las técnicas de aplicación y sobre todo, por las diferencias clínicas. Muchos de los estudios tienen la limitación de un escaso número de pacientes y de la calidad metodológica (la aleatorización y la ocultación de la secuencia de aleatorización no están claramente descritas en muchos de los estudios) ^{6,20,21,22}.

Debido a lo expuesto anteriormente, el uso ampliamente difundido de estos agentes en cirugía hepática como medida de hemostasia del lecho de transección hepática contrasta con la escasa evidencia científica existente sobre la utilidad de los mismos en la prevención de complicaciones postoperatorias.



HIPÓTESIS

La utilización del sellante hemostático Hemopatch® en la superficie de transección tras la resección hepática programada contribuye en la reducción de la incidencia de sangrado y fístula biliar en el postoperatorio con respecto a la no utilización de un sellante hemostático.

OBJETIVOS

- Objetivo principal:

Determinar la efectividad de la utilización del hemostático local Hemopatch® en la reducción de la incidencia de hemorragia y fístula biliar postoperatoria tras la resección hepática programada.

- Objetivos secundarios:

Determinar la incidencia de fístula biliar postoperatoria tras resección hepática programada en ambos grupos durante los primeros 30 +/- 10 días postoperatorios.

Determinar la incidencia de hemorragia postoperatoria tras resección hepática programada en ambos grupos durante los primeros 30 +/- 10 días postoperatorios.

Cuantificar la necesidad de transfusiones de unidades de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas de ambos grupos durante el postoperatorio.

Analizar la necesidad de reintervenciones y de procedimientos por radiología intervencionista durante los 30 primeros días tras la cirugía.

Determinar la estancia hospitalaria así como la incidencia de reingresos.

Determinar la incidencia de mortalidad postoperatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de un producto sanitario, por lo que se plantea la realización de un ensayo clínico.

Se trata de un ensayo clínico en fase III, aleatorizado y controlado, en pacientes en los que por presentar una patología hepática benigna o maligna, precisan como tratamiento la realización de una resección hepática programada, tras la que se utilizará o no un hemostático tópico (Hemopatch®).

El estudio pretende valorar si existe o no una reducción en la incidencia de hemorragia y fístula biliar postoperatoria tras la resección hepática, entre un grupo control en el que se aplicarán las técnicas de hemostasia quirúrgica según la práctica clínica habitual (electrocauterio, ligaduras, CUSA, electrosellado etc.), y un grupo experimental, en el que además de estas medidas de hemostasia habituales se aplicará el sellante hemostático Hemopatch® cubriendo la superficie de transección hepática.

Aleatorización de los pacientes y Ocultación de la secuencia de aleatorización:

Con el objetivo de minimizar posibles sesgos, se ha realizado una secuencia de aleatorización mediante el software R (versión 3.2.3, R Core Team (2015), Vienna, Austria). De tal forma que disponemos de sobres cerrados, opacos y numerados, en cuyo interior se especifica el grupo (experimental o control) al que corresponde el paciente incluido en el ensayo.

La decisión de incluir al paciente en el estudio se realizará en el momento de finalizar la intervención quirúrgica, justo antes del cierre de la laparotomía, cuando el cirujano compruebe que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y que no existe ningún criterio de exclusión (especificados en el apartado “*Sujetos del estudio*”), es en este momento cuando se abrirá el sobre correspondiente al número del paciente incluido y se conocerá el grupo al que pertenece, aplicando o no según el caso el hemostático tópico del estudio.

Enmascaramiento

Se trata de un estudio SIMPLE CIEGO.

El paciente desconocerá el brazo de tratamiento al que ha sido asignado.

Debido a las características del estudio, al tratarse de un procedimiento quirúrgico, no es posible el enmascaramiento del profesional sanitario que va a colaborar en el estudio, dado que el cirujano es el encargado de aplicar el tratamiento, por lo que será conocedor del brazo al que pertenece el paciente, se trata por tanto de un estudio ciego simple.

- **Lugar**

Se trata de un estudio monocéntrico

La selección de los pacientes se llevará a cabo en la consulta de la Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Se trata de una unidad de referencia en cirugía hepático-bilio-pancreática a nivel nacional, acreditada para la realización de trasplante hepático y pancreático, que cuenta con un equipo de 9 cirujanos además de los médicos residentes.

El manejo de los pacientes se decide dentro de sesiones multidisciplinarias en las que participan médicos de las diferentes especialidades que intervienen en el diagnóstico y tratamiento de la patología hepática (Radiólogos, Oncólogos, Hepatólogos, etc.), estas sesiones se realizan con una periodicidad semanal.

- **Sujetos del estudio**

Se incluirán en el estudio aquellos pacientes que van a ser sometidos por distintas causas a una hepatectomía, que cumplen con los criterios de inclusión y no cumplen ninguno de los criterios de exclusión y que deciden voluntariamente participar en el estudio, firmando el consentimiento informado una vez que son informados por uno de los cirujanos responsables.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.

2. Pacientes con indicación de cirugía de resección hepática mayor o menor, programada, por cirugía hepática benigna o maligna, por abordaje laparotómico con o sin enfermedad hepática crónica.

Criterios de exclusión

3. Embarazo o lactancia
4. Cirugía de Urgencias
5. Cirugía concomitante de otro órgano
6. Anastomosis biliar o bilioentérica asociada
7. Resección hepática en dos tiempos
8. Pacientes con antecedente de trasplante hepático
9. Indicación de cirugía por traumatismo hepático
10. Pacientes con enfermedades hematológicas congénitas o adquiridas y que impliquen alteración de los factores de la coagulación
11. Pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas o al colorante azul brillante (azul FD&C N° 1).
12. Infección abdominal detectada antes o durante la operación
13. Quistes hidatídicos sin resección completa o apertura intraoperatoria accidental
14. Pacientes que presenten coagulopatía de consumo durante el acto quirúrgico

Criterios de retirada de los sujetos

1. Necesidad de reintervención quirúrgica por causa ajena al motivo del estudio y dentro del período de la investigación.
2. Los sujetos pueden retirar el consentimiento para su participación en el estudio en cualquier momento sin perjuicio. Adicionalmente, el investigado puede retirar a un sujeto, si según la opinión clínica del investigador, está en el mejor interés del sujeto o si el sujeto no puede cumplir con los requisitos del protocolo.

Tamaño muestral y tipo de muestreo:

El número de pacientes que se va a incluir es de 230.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa estadístico Epidat 4.1. Se ha establecido como variable determinante para definir el tamaño muestral la incidencia de complicaciones posthepatectomía (hemorragia y fístula biliar postoperatoria) en nuestro centro en el último año. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste de hipótesis, en, se precisan 115 sujetos en el primer grupo y 115 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo control se espera sea del 37% y para el grupo intervención del 20%, habiéndose estimado una tasa de pérdidas durante el seguimiento del 5%.

Por tanto, se realizará un muestreo de casos consecutivos hasta alcanzar una “n” de 230 pacientes.

- **Periodo de inclusión**

Calculando 70 intervenciones al año, el periodo de inclusión del estudio tendrá una duración aproximada de 3 años y medio desde su inicio (21 de Julio del 2016).

- **Periodo de seguimiento**

El periodo de seguimiento de los pacientes es de 30 +/- 10 días desde la intervención quirúrgica.

- **Producto sanitario Hemopatch® (“Anexo 1”)**

El sellante hemostático HEMOPATCH® está formado por un parche, suave, fino, plegable y flexible de colágeno derivado de piel bovina, recubierto con pentaeritritol polietilenglicol éter tetrasuccinimidil glutarato (NHS-PEG).

La cara blanca, que es la que se aplica sobre el tejido, está cubierta con una capa fina de NHS-PEG proporcionando una adherencia firme al mismo, sellando así la superficie sangrante e induciendo la hemostasia al mismo tiempo. La cara no recubierta está marcada con cuadrados azules de un colorante biocompatible, para diferenciarla de la cara recubierta.

HEMOPATCH® está disponible en 2 tamaños en nuestro centro:

- HEMOPATCH® 4,5x 4,5 cm

- HEMOPATCH® 4,5 x 9 cm

Mecanismo de acción:

En contacto con la sangre, el colágeno induce la agregación plaquetaria. Las plaquetas se depositan en grandes cantidades sobre la estructura de colágeno, se degranulan y liberan factores de coagulación que, junto con los factores plasmáticos, permiten la formación de fibrina. La estructura de HEMOPATCH® proporciona una matriz tridimensional para el fortalecimiento mecánico adicional del coágulo.

Cuando el recubrimiento de NHS-PEG entra en contacto con la sangre, mejora sus propiedades de adherencia al tejido y sella la superficie sangrante.

HEMOPATCH® se reabsorbe en 6-8 semanas con poca reacción tisular.

Contraindicaciones:

No se debe utilizar intravascularmente.

No se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas o al colorante azul brillante (azul FD&C N° 1 (azul 1)).

No probado en embarazadas ni lactantes.

Administración:

Cubrir la superficie sangrante hasta sobrepasar los bordes aproximadamente 1 cm. El parche se puede cortar hasta conseguir el tamaño y la forma deseados. Presionar levemente durante 2 minutos. Se deben utilizar guantes e instrumental quirúrgico seco.

Número máximo de parches que se deben utilizar:

Tamaño de HEMOPATCH®	Adultos
4,5 x 9 cm	7
4,5 x 4,5 cm	14

Periodo de validez y conservación:

Conservar en un lugar seco entre 2°C y 8°C.

HEMOPATCH® se puede conservar a temperatura ambiente (máximo 25°C) durante seis meses sin exceder su periodo de validez. Después de conservarlo a temperatura ambiente, HEMOPATCH® no se debe volver a refrigerar. No reesterilizar.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

- **VARIABLES DEL ESTUDIO**

En el presente estudio se van a recoger y analizar las siguientes variables:

VARIABLES PREOPERATORIAS: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC). Antecedentes de hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), dislipemia, tabaquismo, ingesta de alcohol (gr/día), cardiopatía, neumopatía, hepatopatía crónica, cirrosis. Tratamientos recibidos como quimioterapia preoperatoria (especificando tipo y número de ciclos), radioterapia pre-operatoria, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con hierro preoperatorio, toma de fármacos antiagregantes o anticoagulantes.

Motivo de la intervención quirúrgica: enfermedad hepática benigna o maligna, tipo de patología.

VARIABLES OPERATORIAS: tipo de hepatectomía (mayor /menor; técnica quirúrgica), instrumental quirúrgico empleado (Cusa, Bisturí eléctrico, Ligasure®, etc), maniobra de Pringle (número y tiempo total), parches hemostáticos (número y tamaño), necesidad de transfusión intraoperatoria de sangre, plasma o plaquetas (especificando unidades), drenaje quirúrgico (tipo y número), cirujano principal.

VARIABLES ANALÍTICAS PREOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS EN SANGRE: urea, creatinina, filtrado glomerular, bilirrubina total, glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato piruvato transaminasa (GPT), glucosa, sodio, potasio, albúmina, proteínas totales, hemoglobina, hematocrito, índice de quick, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno. Hemoglobina y bilirrubina en el líquido del drenaje

VARIABLES POSTOPERATORIAS: constantes (tensión arterial, diuresis, y temperatura)

características y volumen del drenaje, transfusión postoperatoria de sangre, plasma o plaquetas (especificando unidades), hemorragia, fístula biliar, insuficiencia hepática postoperatoria (grado), complicaciones de la herida quirúrgica (hematoma, dehiscencia, seroma, infección), reingreso, reintervención quirúrgica, procedimientos radiológicos diagnósticos y terapéuticos (tipo, hallazgos, número), reacciones adversas al medicamento, mortalidad, estancia hospitalaria.

Recogida de las variables:

Para cada paciente se cumplimentará el cuaderno de recogida de datos (CRD) diseñado para tal fin y que incluye todas las variables del estudio, dicho CRD presenta un formato electrónico para facilitar dicha tarea y evitar pérdidas del mismo. Se dispone además de un data-manager, que junto al equipo investigador se encargará de la introducción de las variables en los CRD de forma prospectiva.

Definición de las variables principales:

Para definir los conceptos de Fístula biliar y Hemorragia tras resección Hepática se seguirán los criterios del Grupo Internacional de estudio para la Cirugía Hepática (International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) (34,35).

De tal forma que la **fístula biliar postoperatoria** se define como la presencia de uno o más de los siguientes criterios ⁷:

- * Concentración de bilirrubina en el líquido de drenaje abdominal al menos tres veces mayor que el nivel de bilirrubina en suero medido al mismo tiempo en el tercer día postoperatorio o posterior
- * Necesidad de realizar un drenaje intervencionista debido a presencia de colecciones biliares
- * Re-laparotomía debido a peritonitis biliar.

Se establecen tres grados de fístula biliar posthepatectomía, basados en las consecuencias clínicas de la misma y no en cifras de laboratorio arbitrarias, de tal forma que se considera que una fístula biliar tras una resección hepática es de grado A cuando no afecta al manejo clínico del paciente, mientras que si precisa algún procedimiento intervencionista como es el caso del drenaje percutáneo se tratará de una fístula biliar

grado B (sin necesidad de re-laparotomía), y por último el grado C se define como aquella fístula biliar que requiere una intervención quirúrgica.

La **hemorragia postoperatoria** se define como la presencia de uno o más de los siguientes criterios ²³:

- * Caída del nivel de hemoglobina (Hb) > 3 g/dl después de la intervención en comparación con el nivel basal de Hb tras la cirugía (es decir, el nivel de hemoglobina a las 6 horas +/- 2 de finalizar la cirugía)
- * Cualquier transfusión postoperatoria de concentrados de hematíes por caída de las cifras de hemoglobina. Se establece la indicación de transfusión ante cualquier valor de Hb por debajo de 7 gr/dl o entre 7 y 8 gr/dl según tolerancia clínica del paciente y la presencia de antecedentes cardiológicos importantes (Los pacientes que se transfunden hasta un máximo de 2 unidades de concentrados de hematíes en el periodo postoperatorio inmediato debido a las pérdidas intraoperatorias, no se considera que tienen una hemorragia post resección hepática (6 horas +/- 2 horas))
- * Necesidad de reintervención para detener el sangrado (mediante cirugía o radiología intervencionista: embolización)
- * Nivel de hemoglobina en el líquido de drenaje >3g/dl
- * Detección de un hematoma intraabdominal o hemorragia activa por pruebas de imagen (Ecografía, tomografía computarizada (TC) o angiografía).

Se establecen tres niveles de gravedad de la hemorragia posthepatectomía, el grado A se define como la necesidad de transfusión de 2 o menos unidades de concentrados de hematíes sin cambios significativos en el manejo del paciente, el grado B se define como la necesidad de transfusión de más de 2 unidades de concentrados de hematíes generalmente acompañado de cambios en el manejo del paciente, y por último, el grado C corresponde a cualquier sangrado que precise tratamientos invasivos, tanto por radiología intervencionista como quirúrgicos.

Definición de las variables secundarias:

Insuficiencia hepática postoperatoria (IHP): incapacidad del hígado en desarrollar su funciones sintéticas, excretoras y de detoxificación, que se caracterizan por un

incremento en el INR (international ratio normalized) y en los niveles de bilirrubina por encima de los límites establecidos como normales en nuestro laboratorio el día 5° postoperatorio o posterior. La gravedad de la insuficiencia hepática se determina según el manejo clínico que requiera. De tal forma que el grado A incluirá los pacientes con insuficiencia hepática posthepatectomía que no precisen ningún cambio en su manejo clínico, el grado B engloba aquellas insuficiencias hepáticas posthepatectomías que precisen algún tratamiento médico que de otra forma no recibirían, y por último el grado C incluye aquellas insuficiencias hepáticas posthepatectomías que precisen de tratamiento invasivo ²⁴.

Procedimiento de radiología intervencionista: punción-evacuación de colección o de colocación de catéter para drenaje de colección guiado por métodos de imagen (ecografía, tomografía, etc).

Complicaciones de la herida quirúrgica: la existencia de colección, dehiscencia, infección, sangrado, seroma o absceso.

Seroma: acumulación de grasa líquida, suero y linfa bajo la herida quirúrgica.

Dehiscencia: apertura espontánea de una zona suturada previamente, quedando ambos bordes separados.

Absceso hepático: existencia de colección localizada de pus en el hígado resultante de cualquier proceso infeccioso con destrucción del parénquima hepático, diagnosticado mediante una prueba de imagen que precisa de tratamiento antibiótico o drenaje percutáneo debido a la existencia de sintomatología sistémica en el paciente (fiebre y/o leucocitosis y/o derrame o condensación pleural derecha) durante los 30 primeros días postoperatorios.

Reintervención quirúrgica: Necesidad de volver a intervenir al paciente por una complicación directamente relacionada con el acto quirúrgico previamente realizado.

Estancia hospitalaria (EH): número de días que ha estado hospitalizado el paciente desde el mismo día de la cirugía.

Reingreso: paciente que ha precisado ser ingresado de nuevo en el hospital por cualquier causa relacionada con el procedimiento.

Mortalidad postoperatoria: muerte del paciente.

Resección hepática mayor: resección hepática en la que se incluyen 3 o más segmentos hepáticos.

Resección hepática menor: resección hepática en la que se incluyen menos de 3 segmentos hepáticos.

Ascitis postoperatoria: obtención de más de 500 cc al día de líquido ascítico que precisa de tratamiento médico para ser controlado.

- **Protocolo de actuación**

Visita preoperatoria (Día -1):

La selección de los sujetos se realizará en la consulta externa de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y de Transplante, el paciente se incluirá en la lista de espera quirúrgica de nuestro centro, el cirujano explicará los objetivos del estudio y contestará todas las dudas que surjan al paciente tanto sobre la cirugía como sobre el estudio en particular, entregándole a su vez una hoja informativa del mismo (“Anexo 2”). Si el paciente acepta su participación voluntaria y no remunerada se le entregará el consentimiento informado que deberá firmar (“Anexo 3, 4 y 5”).

Durante la consulta se realizará la anamnesis detallada del paciente anotando en la historia clínica las variables preoperatorias y el motivo de la indicación quirúrgica, a su vez se especificará que el paciente ha sido informado sobre el estudio y que ha firmado el consentimiento informado de forma voluntaria.

Intervención quirúrgica (Día 0):

Todos los pacientes reciben profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular la noche previa a la intervención, a su vez se administra una dosis única de antibioterapia profiláctica intravenosa la misma mañana de la cirugía (amoxicilina-clavulámico 2 gramos y en caso de alérgicos, ciprofloxacino 400 miligramos). Durante la cirugía se utiliza como medida de profilaxis tromboembólica un sistema de botines de compresión intermitente para favorecer el retorno venoso.

Se realiza una laparotomía subcostal derecha, pudiendo ampliarse hacia el lado izquierdo en función de las necesidades del procedimiento quirúrgico. Una vez finalizada la transección parenquimatosa, se aplicarán las medidas de hemostasia y bilioestasia habituales (electrocauterio, puntos hemostáticos, etc), cuando el cirujano ha quedado satisfecho y justo antes del cierre de la laparotomía, se decide por parte del equipo quirúrgico la inclusión final del paciente en el estudio, si cumple todos los criterios de inclusión y no cumple ninguno de los criterios de exclusión, solicitando al enfermer@ de quirófano que abra el primer sobre de la secuencia de aleatorización, conociendo en este momento el grupo al que ha sido asignado el paciente. Aquellos pacientes asignados al grupo “intervención” se utilizará como medida de hemostasia y bilioestasia asociada el parche sellante Hemopatch[®], mientras que los pacientes aleatorizados al grupo “control” no se aplicará ninguna otra medida hemostática adicional.

En el grupo “intervención” se cubrirá el lecho de transección hepática con parches Hemopatch[®], seleccionando el tamaño apropiado y pudiendo usar más de un parche sin sobrepasar los límites recomendados especificados previamente, la aplicación se realiza ejerciendo una presión suave y uniforme con una gasa o una compresa seca sobre el parche, tras dos minutos se procederá a retirar de forma cuidadosa la gasa o la compresa sin despegar el parche del área de transección hepática.

La intervención finaliza con la colocación de un drenaje en el lecho quirúrgico y con el cierre de la incisión subcostal en dos planos con sutura continua de monofilamento absorbible.

Postoperatorio (Días 1 hasta el alta):

Tras la intervención quirúrgica tanto los pacientes del grupo control como los del grupo experimental recibirán los mismos cuidados postoperatorios, dichos cuidados corresponden a la práctica clínica habitual, entre los que destacan la fisioterapia respiratoria con el sistema triflo, el inicio de la deambulacion precoz, etc.

Durante el ingreso se realiza la monitorización de las constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, diuresis, etc.), el control del volumen y características del líquido del drenaje, durante los tres primeros días del postoperatorio se realizan analíticas de sangre con determinación de bioquímica, hemograma y hemostasia, la

extracción se realiza por el personal de enfermería, opcionalmente se pueden realizar más determinaciones analíticas hasta el alta según la evolución clínica.

Se realiza además un análisis del líquido del drenaje a las 72 horas de la intervención para determinar el nivel de hemoglobina y de bilirrubina, si el nivel de hemoglobina es inferior a 3 g/dL y la concentración de bilirrubina es inferior a tres veces el nivel de bilirrubina en suero de la analítica del mismo día se procederá a retirar el drenaje quirúrgico, en caso contrario se mantendrá según la práctica clínica habitual.

Si el paciente presenta signos o síntomas que hagan sospechar la existencia de una posible complicación derivada de la intervención quirúrgica (fiebre, distensión abdominal, cambio en las características del drenaje, etc.) se realizará una prueba de imagen (radiografía de abdomen y/o de tórax, ecografía o tomografía computarizada) según la práctica clínica habitual.

Diariamente se recogerán los posibles efectos adversos derivados de la utilización del parche hemostático Hemopatch[®], así como los tratamientos empleados para los mismos.

Revisión postoperatoria en consultas externas (Día 30 +/-10):

Se realiza en las Consultas Externas de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante.

De manera sistemática a todos los pacientes y previo a la visita en la consulta, se les realiza una ecografía abdominal de control el mismo día que acude a la revisión.

Esta revisión constituye el último día de seguimiento de los pacientes y la visita de finalización del ensayo.

Posteriormente el paciente será seguido en Consultas Externas de acuerdo con su patología de base y según la práctica clínica habitual.

Todos los pacientes que deseen salir del ensayo clínico podrán realizarlo en el momento en el que lo soliciten, sin que ello represente un perjuicio para el tratamiento y seguimiento de su enfermedad.

Aquellos pacientes que cumplan alguno de los criterios de retirada (*apartado "sujetos del estudio"*) serán excluidos del ensayo, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes retirados del ensayo se realizara según práctica clínica habitual, sin que ello

represente ninguna clase de perjuicio o menoscabo para el paciente.

Calendario del ensayo (Tabla 1)

Actividad \ Día	-24 h	0	6 +/- 2 h	24 h	48 h	72 h	30 +/- 10 días
Criterios de inclusión y exclusión	X	X					
Consentimiento informado	X						
Intervención quirúrgica		X					
Analítica drenaje						X	
Analítica sangre	X		X	X	X	X	
Ecografía abdominal							X
Efectos adversos/ complicaciones		X	X	X	X	X	X

Tabla 1: Calendario del ensayo clínico

- **Análisis de los datos**

La información recogida en los CRD se analizará mediante el paquete estadístico SPSS y el software R (versión 3.2.3, R Core Team (2015), Vienna, Austria).

Se realizará un estudio descriptivo de todas las variables calculándose la media y la desviación estándar, mediana y rango en el caso de las variables continuas, y las frecuencias relativa y absoluta en el caso de variables categóricas.

Se realizará un análisis de los dos grupos para confirmar que se trata de grupos comparables en cuanto a la distribución de las variables recogidas, en caso contrario se realizará un análisis estratificado por variable.

Al disponer de dos poblaciones: grupo experimental y grupo control, calcularemos la diferencia entre las medias de los dos grupos de las variables principales (la hemorragia postoperatoria y la existencia de fístula biliar) por medio del modelo t-Student para determinar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones (objetivo principal del estudio). Se considera un resultado significativo cuando el p valor es menor de 0,05.

Calcularemos un intervalo de confianza al 95% para los parámetros estimados, que hará referencia al valor esperado de ese parámetro en la población.

Se contrastará la diferencia entre las tasas de complicaciones en los grupos mediante el test de chi-cuadrado.

Valoraremos mediante la curva de Kaplan-Meier si existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes del grupo control frente al grupo experimental.

- **Dificultades y limitaciones**

Se trata de un ensayo clínico que si bien tiene un periodo de seguimiento corto (30+/-10 días), lo cual minimiza el riesgo de pérdidas durante el seguimiento, presenta un periodo de inclusión largo, superior a 3 años, basándonos en el volumen de cirugías de años previos, existe la posibilidad de que el periodo de inclusión se alargue debido al avance de las técnicas mínimamente invasivas (abordaje laparoscópico, técnicas de radiología intervencionista como la radiofrecuencia, radioembolización o quimioembolización).

ASPECTOS ÉTICOS

El ensayo se realiza de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica en sujetos humanos, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (1996). Además, el estudio se lleva a cabo siguiendo el protocolo y las normas de buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH).

El protocolo del ensayo ha sido revisado y aprobado por el CEIC del Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, centro donde se realiza el estudio.

Todos los investigadores participantes son personas científica y médicamente cualificadas, que no obtienen remuneración económica por la realización del estudio.

Los sujetos participantes en el estudio deberán firmar sin coacción un consentimiento informado en el que expresan su voluntad de participar en el ensayo sin obtener ningún tipo de remuneración. El investigador presentará un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con la BPC según las directrices de la ICH, revisado y aprobado por el CEIC de nuestro centro previamente al inicio del estudio. El investigador proporcionará una copia del formulario de consentimiento informado firmado de cada sujeto y conservará una copia en el archivo del estudio del sujeto.

El promotor del estudio (Instituto de Investigación Sanitaria la Fe) dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización correspondientes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

El sellante hemostático Hemopatch[®] es un producto sanitario, en el ensayo se va a utilizar según las condiciones de uso y en una de sus indicaciones aprobadas.

Se realizarán visitas periódicas de monitorización durante el ensayo por un monitor externo totalmente ajeno al equipo investigador para asegurar que se está siguiendo el protocolo y las BPC. Los monitores podrán revisar los documentos fuente para confirmar que los datos recogidos en los CRDs son precisos. El investigador y la institución garantizan el acceso directo a los documentos fuentes a los monitores y a las autoridades reguladoras competentes para su verificación.

Además el centro puede estar sujeto a revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica, a una auditoría de garantía y/o a inspección por parte de las autoridades reguladoras competentes.



PLAN DE TRABAJO

- Etapas del desarrollo

1. Inicio del ensayo clínico: 21 de Julio del 2016, previamente han sido necesarios varios meses destinados al desarrollo y elaboración del protocolo del ensayo, su presentación y aprobación en el CEIC de nuestro centro.
2. Periodo de inclusión de pacientes: 3 años y 6 meses, se trata de una estimación basada en el volumen de cirugías realizadas por nuestra unidad en años previos. Durante este periodo se procederá a la recogida de datos en el CRD por parte del equipo investigador.
3. Al finalizar el periodo de inclusión se procederá al análisis estadístico de los resultados obtenidos y a la presentación de los mismos al resto de la comunidad científica.

- Distribución de las tareas

Investigador principal: jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital la Fe, se encarga del desarrollo del protocolo, de la búsqueda de la financiación necesaria para el desarrollo del mismo, de la programación de los pacientes (intervención quirúrgica, revisión en consultas externas), de la coordinación entre los distintos servicios implicados en el ensayo (servicio de Laboratorio, servicio de Radiología Diagnóstica y Terapéutica, equipo de enfermería, etc.). Una vez finalizado el periodo de inclusión será parte fundamental en la interpretación de los resultados, así como en la elaboración y revisión del manuscrito para su publicación.

Investigadores asociados: médicos especialistas en cirugía pertenecientes a la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital la Fe, se encargan de la selección de los pacientes, el seguimiento de los mismos desde la visita preoperatoria hasta la visita del fin del estudio, la solicitud y valoración de las distintas pruebas diagnóstico-terapéuticas, la recogida de los datos en la historia clínica de los pacientes, la interpretación de los resultados obtenidos y la elaboración del manuscrito final.

El servicio de enfermería se encargará de la toma de las constantes de los pacientes y la recogida de las muestras de sangre y drenajes para su análisis.

El datamanager se encarga de cumplimentar el CRD a partir de los datos recogidos en la historia clínica de los pacientes.

El bioestadístico ha realizado la secuencia de aleatorización, se encargará al finalizar el periodo de inclusión del análisis estadístico de los resultados obtenidos.

- **Experiencia del equipo investigador**

El equipo investigador forma parte de una unidad de referencia a nivel nacional en cirugía hepatobiliopancreática, además presentan un gran interés por la investigación clínica, resultando dicho interés en numerosas publicaciones de calidad en importantes revistas sobre la materia.

Además cuentan con experiencia en el desarrollo de ensayos clínicos:

Effect of calcineurin inhibitors in the outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-positive recipients. Transplantation. 2010. 90(11):1204-9.

T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. Ann Surg. 2013. 258(1):21-9

- **Medios disponibles para la realización del proyecto**

Se dispone de un área de hospitalización, con espacios destinados para los médicos especialistas dotados con ordenadores en los que poder recoger diariamente la evolución de los pacientes en un programa de historias clínicas informatizadas, y a su vez poder completar el CRD.

La información recogida en los CRD se analizará mediante el paquete estadístico SPSS y el software R (versión 3.2.3, R Core Team (2015), Vienna, Austria).

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

En la cirugía hepática la hemostasia y la calidad de la biliestasia durante y después del procedimiento constituyen el factor predictivo independiente de la aparición de complicaciones más importante.

El uso ampliamente difundido de los agentes hemostáticos en cirugía hepática contrasta notoriamente con la escasez de datos disponibles en la bibliografía que avalen su utilidad en términos clínicamente relevantes.

El estudio está siendo realizado por un grupo de cirujanos con larga experiencia en el campo de la cirugía hepática, que dispone de la metodología y aparataje apropiado para realizar las técnicas de resección hepática.

Consideramos que las conclusiones que se obtengan tras la realización del estudio pueden tener una gran relevancia clínica y pueden ser utilizados para la toma de decisiones posteriores, puesto que en caso de demostrar que los hemostáticos tópicos permiten disminuir las fistulas biliares y reducir la hemorragia postoperatoria supondría una reducción de la morbilidad y con ello una disminución en los costes hospitalarios, repercutiendo en un ahorro económico significativo.

Del mismo modo, si por el contrario los resultados del estudio concluyen que el empleo del parche no influye en la reducción morbilidad de los pacientes, no estaría indicado continuar con su uso, al no aportar ningún beneficio significativo, siendo suficientes las técnicas de hemostasia tradicional, lo cual también repercutiría en un ahorro económico.

PRESUPUESTO

La gestión administrativa del ensayo clínico presenta un coste de 23430,10€ (CRD, CRD versión informática, evaluación por el CEIC, monitorización del ensayo, etc)

No existen pagos a investigadores ni a pacientes.

Durante el ensayo clínico los pacientes se tratarán según la práctica clínica habitual, de tal forma que no recibirán ningún tratamiento adicional ni serán sometidos a pruebas no habituales que supondrían costes adicionales.

Se dispone de un seguro de responsabilidad civil con el fin de cubrir los daños y perjuicios que ocurran como consecuencia de la realización del ensayo clínico sobre los sujetos participantes, dicha póliza supone económicamente 6000 euros anuales, renovables durante los siguientes años hasta la finalización del estudio.

La financiación del estudio se ha obtenido gracias a una donación de la empresa farmacéutica Baxter.



BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras J, Llado L, Miro M, et al. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg.* 2007;245(4):536-42.
2. Haas S. The use of a surgical patch coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):445-50.
3. Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, et al. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. *J Am Coll Surg.* 2005;200(3):418-27.
4. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138(11):1198-206.
5. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomiques et chirurgicale du foie. *Presse Med* 1954;62:709-12.
6. De Boer MT, Boonstra E a., Lisman T, et al. Role of fibrin sealants in liver surgery. *Dig Surg.* 2012;29(1):54-61.
7. Brooke-Smith M, Figueras J, Ullah S, et al. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of bile leak after a liver resection and the role of routine operative drainage: an international multicentre study. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):46-51.
8. Berrevoet F, De Hemptinne B. Clinical application of topical sealants in liver surgery: Does it work? *Acta Chir Belg.* 2007;107(5):504-7.
9. Daniel González H, Figueras Felip J. Hemostáticos tópicos en cirugía: entre la ciencia y el marketing. *Cirugía Española.* 2009;85(Supl 1):23-8.
10. Hanna EM, Martinie JB, Swan RZ, et al. Fibrin sealants and topical agents in hepatobiliary and pancreatic surgery: a critical appraisal. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2014.399:825.
11. Bergel S. Über Wirkungen des Fibrins. *Dtsch Med Wochenschr.* 1909;35:663-5.
12. Spotnitz WD. Commercial fibrin sealants in surgical care. *Am J Surg.* 2001;182(Supl 2):8-14.
13. 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.* 16(5):966-9.
14. Wise PE, Wudel LJ, Belous AE, et al. Biliary reconstruction is enhanced with a collagen-polyethylene glycol sealant. *Am Surg.* 2002;68(6):553-61.

15. Toti L, Attia M, Manzia TM, et al. Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: A pilot study. *Dig Liver Dis.* 2010;42(3):205-9.
16. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger H-J, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbeck's Arch Surg / Dtsch Gesellschaft für Chir.* 2005;390(2):114-20.
17. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery.* 2011;149(1):48-55.
18. Chapman WC, Clavien P a, 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(10):1200-4.
19. Moench C, Mihaljevic AL, Hermanutz V, et al. Randomized controlled multicenter trial on the effectiveness of the collagen hemostat Sangustop® compared with a carrier-bound fibrin sealant during liver resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(6):725-33.
20. Sanjay P, Watt DG, Wigmore SJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Haemostatic and Biliostatic Efficacy of Fibrin Sealants in Elective Liver Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):829-36.
21. Ding H, Yuan JQ, Zhou JH, et al. Systematic review and meta-analysis of application of fibrin sealant after liver resection. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):387-94.
22. Koea JB, Batiller J, Patel B, et al. A phase III, randomized, controlled, superiority trial evaluating the fibrin pad versus standard of care in controlling parenchymal bleeding during elective hepatic surgery. *Hpb.* 2013;15(1):61-70.
23. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford).* 2011;13(8):528-35.
24. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149(5):713-24.

ANEXOS



ANEXO 1: FICHA TÉCNICA HEMOPATCH



HEMOPATCH SELLANTE HEMOSTÁTICO SELLANTE HEMOSTÁTICO DE COLÁGENO REABSORBIBLE

DESCRIPCIÓN

El sellante hemostático HEMOPATCH ("HEMOPATCH") está formado por un parche, suave, fino, plegable y flexible de colágeno derivado de piel bovina, recubierto con NHS-PEG (pentaeritritol polietilenglicol éter tetrasuccinimidil glutarato).

La cara blanca, que es la que se aplica sobre el tejido, está cubierta con una capa fina de NHS-PEG proporcionando una adherencia firme al mismo, sellando así la superficie sangrante e induciendo la hemostasia al mismo tiempo. Debido a su estructura flexible, la aplicación de HEMOPATCH en el sitio donde se desea conseguir la hemostasia se controla fácilmente. La cara no recubierta está marcada con cuadrados azules de un colorante biocompatible, para diferenciarla de la cara recubierta.

HEMOPATCH está disponible en 3 tamaños:

- HEMOPATCH 2,7 x 2,7 cm
- HEMOPATCH 4,5 x 4,5 cm
- HEMOPATCH 4,5 x 9 cm

INDICACIONES DE USO

HEMOPATCH está indicado como dispositivo hemostático en procedimientos quirúrgicos cuando el control de la hemorragia mediante presión, ligadura o procedimientos convencionales es ineficaz o poco práctico.

MECANISMO DE ACCIÓN

En contacto con la sangre, el colágeno induce la agregación plaquetaria. Las plaquetas se depositan en grandes cantidades sobre la estructura de colágeno, se degranulan y liberan factores de coagulación que, junto con los factores plasmáticos, permiten la formación de fibrina. La estructura de HEMOPATCH proporciona una matriz tridimensional para el fortalecimiento mecánico adicional del coágulo.

Cuando el recubrimiento de NHS-PEG entra en contacto con la sangre, mejora sus propiedades de adherencia al tejido y sella la superficie sangrante.

HEMOPATCH se reabsorbe en 6-8 semanas con poca reacción tisular, cuando se aplica siguiendo las recomendaciones descritas.

CONTRAINDICACIONES

No ejerza una presión excesiva cuando aplique HEMOPATCH sobre el área de sangrado ni lo utilice intravascularmente.

No se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas o al colorante azul brillante (azul FD&C N.º 1 (azul 1)).

ADVERTENCIAS

HEMOPATCH no está diseñado para su uso en caso de sangrado pulsátil, grave.

No se recomienda el uso de HEMOPATCH en presencia de una infección activa.

Cuando se utilice en, alrededor o cerca de forámenes óseos, zonas limitadas por estructuras óseas, médula espinal y/o nervios ópticos y quiasma, se debe tener cuidado para evitar aplicar un exceso de producto (los colágenos se expanden al absorber líquido), que pueda ocasionar daños a los nervios.

HEMOPATCH no está diseñado ni como sustituto de una técnica quirúrgica meticulosa ni para la aplicación correcta de ligaduras u otros procedimientos convencionales para lograr la hemostasia.

PRECAUCIONES

Para un solo uso. No esterilizar de nuevo. No conservar fuera de la bolsa de aluminio.

Desechar HEMOPATCH si el envase está dañado.

La reutilización de dispositivos de un solo uso presenta un riesgo potencial de infección del paciente o usuario.

No aplicar la superficie marcada con los cuadrados azules al área que sangra. No humedecer HEMOPATCH antes de su aplicación en la zona de la operación.

No utilizar HEMOPATCH en superficies óseas en las que sea necesario utilizar adhesivos, como el metilmetacrilato y otros adhesivos acrílicos, para pegar una prótesis. Se ha notificado que el colágeno microfibrilar reduce la fuerza de los adhesivos de metilmetacrilato utilizados para pegar prótesis a las superficies óseas.

No se ha establecido el resultado y la seguridad de HEMOPATCH ni en niños ni en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

INTERACCIONES

Los agentes antisépticos que liberan cloro así como los taninos y cáusticos no deben utilizarse en combinación con colágeno.

PREPARACIÓN

HEMOPATCH se distribuye en envases estériles listo para su uso y se debe manipular adecuadamente. Utilizar solo los envases intactos. Para un solo uso; no reesterilizar.

Enfermería circulante:

- Abra el envase externo no estéril (bolsa de aluminio) y, presente la bolsa interior estéril al instrumentista.

Instrumentista:

- Coloque el envase interior estéril en el campo estéril, utilizando una técnica aséptica;
- Abra el envase interior estéril y presente el producto al cirujano.
- HEMOPATCH debe mantenerse seco antes de su aplicación. No lo empape en solución antes de su aplicación (por ej., solución salina fisiológica, agentes antisépticos).
- Se deben utilizar guantes e instrumentos secos (por ej., fórceps, tijeras) para manejar HEMOPATCH.

Baxter

ANEXO 2: HOJA INFORMACIÓN AL PACIENTE

MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO		
Código de Protocolo: HEMOPATCH		Promotor: IIS LA FE
Versión de la HIP: V001	Fecha de la versión: 02/07/2015	Investigador Principal: Rafael López Andújar Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático 962440000 ext 440160
CENTRO: HOSPITAL LA FE DE VALENCIA		

Título del ensayo: Evaluación de la eficacia y seguridad del sellante hemostático Hemopatch® en la reducción de la incidencia de la hemorragia y la fístula biliar tras la cirugía de resección hepática programada.

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ENSAYO:

Le invitamos a participar en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es determinar si la utilización o no del sellante hemostático Hemopatch® puede reducir la

aparición de complicaciones tras la resección hepática programada. Las principales complicaciones postoperatorias tras la cirugía del hígado son el sangrado y la fístula biliar.

Usted puede presentar una enfermedad en el hígado que precisa una intervención quirúrgica. Su cirujano le ha explicado la necesidad de operarlo y reseccarle una parte de su hígado, donde se encuentra la lesión a tratar.

El equipo de coordinación del estudio ha sometido a la valoración del Comité ético de investigación clínica el protocolo del estudio para validar su metodología y garantizar que se cumplan los aspectos éticos de la ley y le garantiza que la información referente a su persona será tratada siempre de manera anónima y confidencial.

El ensayo será de dos grupos; en ambos grupos se realiza la hemostasia (tratar todo foco de sangrado activo hasta conseguir su resolución) según la práctica clínica habitual. En el grupo Control no se utilizará ningún hemostático frente al grupo Experimental en el que si se utilizará el hemostático Hemopatch®

Usted no va a saber el grupo al cual ha sido asignado. Debe conocer que participará en el estudio de forma aleatoria, y que habrá pacientes de sus mismas condiciones, en los que se realizarán las maniobras de hemostasia habituales en quirófano, según practica clínica y en los que no se utilizará el parche Hemopatch, según dicte el azar.

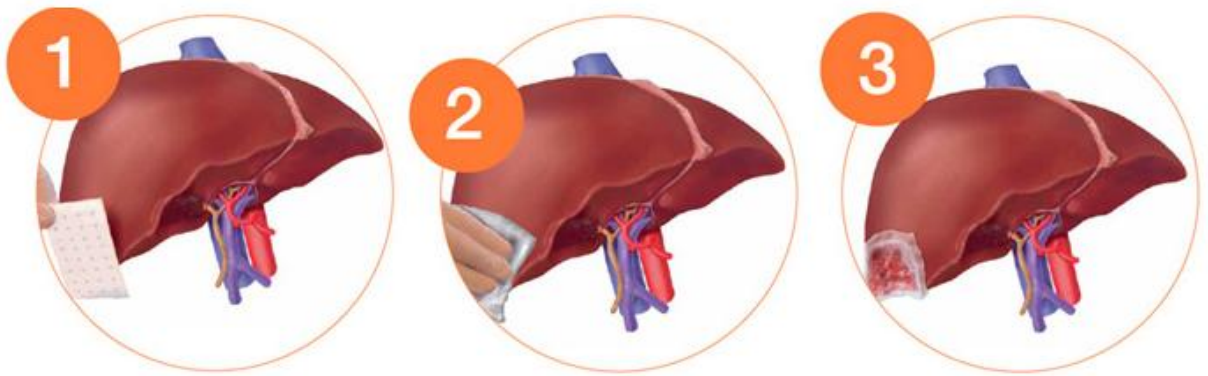
Al final de la cirugía justo antes del cierre de la cavidad abdominal, tras haber realizado la hemostasia según la práctica clínica habitual, se conocerá el grupo al cual el paciente ha sido asignado. En ese momento la enfermero/a de anestesia responsable del quirófano abrirá el sobre de asignación de grupo.

El equipo investigador arriba reseñado recogerá datos acerca de la evolución tras la resección quirúrgica. En todo momento se preservará la confidencialidad de dichos datos

Procedimientos del estudio:

HEMOPATCH es un parche sellante hemostático aprobado por la autoridad sanitaria para hemostasia y sellado tras la cirugía abdominal, y de uso habitual en nuestro hospital. El sellante hemostático HEMOPATCH® (“HEMOPATCH”) está formado por un parche, suave, fino, plegable y flexible de colágeno derivado de piel bovina. Presenta dos caras, la cara blanca, que es la que se aplica sobre el tejido, proporcionando una adherencia firme al mismo, sellando así la superficie sangrante e induciendo la hemostasia al mismo tiempo. Debido a su estructura flexible, la aplicación de HEMOPATCH® en el sitio donde se desea conseguir la hemostasia o sellado de canalículo biliar se controla fácilmente. La cara no recubierta está marcada con cuadrados azules de un colorante biocompatible, para diferenciarla de la cara recubierta.

Este parche se colocará en quirófano, cuando el cirujano haya finalizado la resección hepática y se aplicará en la zona de sección hepática. Ejerciendo una presión suave y uniforme sobre toda la superficie del parche durante 2 minutos, éste quedara adherido al hígado. Con ello tratamos de valorar si este parche puede contribuir a la reducción de la hemorragia postoperatoria y la presencia de fistula biliar, o por el contrario su uso no va a influir en la aparición de estas complicaciones en el postoperatorio inmediato.



4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, los resultados de este estudio pueden ser de gran utilidad para intentar mejorar las posibles complicaciones postoperatorias tras la resección hepática en pacientes intervenidos por lesiones hepáticas ya sean de naturaleza benigna o maligna y, reduciendo la incidencia de hemorragia postoperatoria o fistula biliar o podrían contribuir a demostrar que su uso no interfiere en las complicaciones tras la cirugía, no estando indicado su uso.

Riesgos

Como efectos secundarios se han observado que los agentes (sustancias) antisépticas que liberan cloro así como los taninos y cáusticos no deben utilizarse en combinación con colágeno.

Dado que se trata de dispositivos de un solo uso, la reutilización de uso presenta un riesgo potencial de infección del paciente o usuario, por lo que esta práctica nunca será llevada a cabo.

No utilizar HEMOPATCH® en superficies óseas en las que sea necesario utilizar adhesivos, como el metilmetacrilato y otros adhesivos acrílicos, para pegar una prótesis. Se ha notificado que el colágeno microfibrilar reduce la fuerza de los adhesivos de metilmetacrilato utilizados para pegar prótesis a las superficies óseas. En su caso este aspecto no influye ya que su cirugía es del hígado.

Dado que no se ha establecido el resultado y la seguridad de HEMOPATCH® ni en niños ni en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, esta población está excluida del estudio. Si estuviera embarazada o sospecha que lo pueda estar debe notificarlo a su cirujano.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Se dispone de otros parches hemostáticos de otras marcas comerciales también aprobados para los mismos usos que el HEMOPATCH® (por ejemplo Surgicel®, Surgipro®, Tachosil®, etc)

6. SEGURO:

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización correspondientes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio. Esta póliza está contratada con la compañía HDI Global, con nº de póliza 08058090-14153

En caso que se necesiten cuidados médicos, los gastos ocasionados por ello es responsabilidad del Promotor.

Le informamos que es posible que su participación en el ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente,...), por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su compañía de seguros y le informe de su participación en el mismo para determinar si podría afectar a su póliza de seguro actual o en el caso de que vaya a contratar una póliza nueva.

7. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ENSAYO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Rafael López Andújar de la Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático. Teléfono de contacto 962440000 ext 440160.

8. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión,

será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

El responsable del Registro de los datos en la Agencia Española de Protección de Datos es la Conselleria de Sanidad de Valencia.

9. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por el producto sanitario Hemopatch que le suministren en el estudio.

10. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el ensayo siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en el Real Decreto.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO POR ESCRITO



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del ensayo: *Evaluación de la eficacia y seguridad del sellante hemostático Hemopatch® en la reducción de la incidencia de la hemorragia y la fístula biliar tras la cirugía de resección hepática programada*

Yo, _____ (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del Investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1º Cuando quiera
2º Sin tener que dar explicaciones.
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha

Nombre:
Fecha



ANEXO 4: CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS



MODELO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del ensayo: *Evaluación de la eficacia y seguridad del sellante hemostático Hemopatch® en la reducción de la incidencia de la hemorragia y la fistula biliar tras la cirugía de resección hepática programada*

Yo, _____ (nombre y apellidos),

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por: _____ (nombre del Investigador)

Declaro bajo mi responsabilidad que: _____ (nombre del participante del ensayo)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

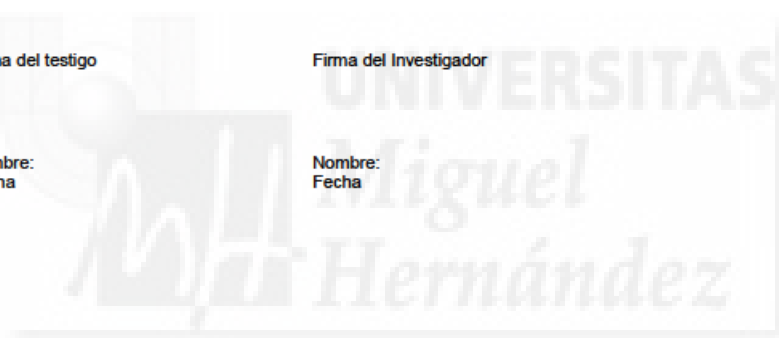
Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del testigo

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha

Nombre:
Fecha



ANEXO 5: CONSETIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL



MODELO DE CONSETIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del ensayo: *Evaluación de la eficacia y seguridad del sellante hemostático Hemopatch® en la reducción de la incidencia de la hemorragia y la fistula biliar tras la cirugía de resección hepática programada*

Yo, _____ (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del Investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a _____ (nombre del participante), toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____ (nombre del participante) participe en el estudio.

Firma del Representante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha

Nombre:
Fecha