

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“USO DEL SELLO DE FIBRINA PARA REDUCIR EL TIEMPO DEL RETIRO DE DRENAJES Y RIESGO DE SEROMA POSTERIOR A LA MASTECTOMÍA CON DISECCIÓN AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR PEMEX DEL 1° ENERO 2007 AL 29 JUNIO 2007”

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

DR. FEDERICO ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE ALBERTO ROBLES AVIÑA

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA

DR. OSCAR GERARDO RAMÍREZ GUTIÉRREZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

DR. CARLOS MATA QUINTERO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y ASESOR DE TESIS

DR. JORGE ALBERTO ROBLES AVIÑA
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA Y TUTOR DE TESIS

DR. OSCAR GERARDO RAMÍREZ GUTIÉRREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA Y TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Esta tesis es el resultado acumulado de cuatro años de residencia; trabajo a base de "golpes de martillo y cincel" sobre dos bloques de granito. Una tesis de posgrado es un trabajo de envergadura que no es posible sin el concurso de muchas voluntades. A lo largo de todo el proceso he contraído deudas de gratitud con muchas personas que me han apoyado, dentro y fuera del hospital y me gustaría expresar, desde estas páginas, mi más sincero agradecimiento.

A Dios simplemente por darme esta oportunidad.

Desde lo más profundo de mi corazón quiero agradecer a mi familia y amigos todo el amor, apoyo y comprensión que me han brindado.

A mis padres, muy especialmente hoy, quiero agradecerles el haberme dado oportunidades que ellos no tuvieron, perdón por las ausencias y los malos humores que esta tesis les ha impuesto. Por todo el apoyo que me brindaron en mi formación, por fomentar en mi el deseo de saber, de conocer lo novedoso y abrirme las puertas al mundo ante mi de curiosidad insaciable, pero sobre todas las cosas por tener esta familia que ha salido adelante de cualquier tempestad que se nos atraviere.

A mis hermanos: César, Carlos y Rodrigo que me han apoyado en cada decisión que he tomado en mi vida, siempre sin hacer preguntas y siempre con una confianza ciega en mí. Y a sus respectivos monstruos y princesas: Cesarito, Toñito, Karla y Pao por sentirlos tan míos.

A Mauricio y al Torito como muestra de mi eterna gratitud.

A Irene, mi segunda madre, gracias por introducirme en el ambiente petrolero, de verdad no me arrepiento.

A Darío, Leandro, Israel y al Dr. Roberto Rodríguez Nava, que nos han brindado su amistad sobre todo a "Don Bigotes".

En el mundo académico quiero dar las gracias a mis asesores de tesis, Dr. Jorge A. Robles Aviña por el esfuerzo y la dedicación que le ha supuesto la supervisión de este trabajo y al Dr. Oscar Gerardo Ramírez Gutiérrez le agradezco sinceramente, no sólo sus comentarios y aportaciones, sino también su paciencia y su amistad además por mostrarme una forma de trabajar que considero muy valiosa.

Con gran admiración y respeto a Carlos Mata por toda la paciencia, dedicación y disposición de enseñanza con nosotros los residentes

Al Dr. Javier Luna por todo el apoyo y confianza que me ha brindado durante el desarrollo de esta residencia, y en tiempos difíciles: Por las oportunidades que me ha brindado y por motivarme a superarme día con día.

A la Dra. Judith López que ante la adversidad me tendió una mano y un hombro para el desahogo.

A mi Cacho quién ordenó mis ideas cuando estaban en un mar de confusión, que fue mi guía en la construcción de esta tesis que ya llegó a su fin, por la chispa que enciende el fuego y la leña que ayuda a mantenerlo, por la llave que abre puertas, por la mano que acompaña y tranquiliza, tu eres.

A mis maestros y adscritos por enseñarme el arte y la ciencia que es la Cirugía

A todos y cada uno de los residentes del servicio de Cirugía General de Picachito que me han sobrellevado; Ivan, César, Cruz, Ale, Panamá, Mary, Muñoz, Luisillo, Charly, Rosendo Andreu, Chuy, Alonso, Esteva, Bárbara, Federico, Víctor, Pablo y a mis compañeros de generación: Cere, Bailón y Herrera, aprendí de cada uno de ustedes y me llevo algo de cada uno.

Muy en especial a cada uno de mis pacientes por motivarme a superarme y ser mejor día con día.

A todo el personal médico y paramédico que ha estado conmigo en esta residencia, en particular Chelita, Leo y Oly.

A todas aquellas personas que se me olvida nombrar pero que me han ayudado a dar un paso más en mi vida profesional, Gracias.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
Agradecimientos y Dedicatorias	3
Antecedentes y Marco Teórico	6
Fundamentos básicos y principios del tratamiento quirúrgico	7
Anatomía y drenaje linfático de la glándula mamaria	9
Cáncer de mama	12
Fisiología de la hemostasia	30
Sello de fibrina	43
Pregunta de Investigación	46
Justificación	46
Objetivos	48
Hipótesis	48
Diseño de estudio y Método	49
Material	50
Grupo de estudio	50
Técnica Quirúrgica	51
Técnica de aplicación del Sello de Fibrina	72
Resultados	76
Análisis Estadístico	76
Discusión	89
Conclusiones	90
<i>Anexo</i>	
Consentimiento Informado	91
Ficha técnica Beriplast	93
Bibliografía	99

ANTECEDENTES

La glándula mamaria, de origen ectodérmico, es un anexo cutáneo modificado. Hacia la séptima semana de la embriogénesis se forma la línea mamilar, consistente en un engrosamiento de la epidermis que se extiende desde la raíz del miembro superior hasta la del miembro inferior. Esta línea desaparece más tarde, salvo en una zona de la región torácica donde la proliferación celular progresa en la profundidad del mesénquima subyacente, formando así el esbozo mamario primitivo. Éste consta de 16 a 24 yemas que dan lugar a nuevas invaginaciones compactas. Hacia el final del embarazo, los esbozos epiteliales desarrollan una luz central y se transforman en conductos galactóforos, mientras que las invaginaciones periféricas forman los canalículos y los alvéolos de la glándula. Los conductos galactóforos se abren en una pequeña depresión formada por la línea mamilar primitiva. Normalmente, sólo persiste un único segmento de la línea mamilar en la región torácica media, si bien la permanencia de otros segmentos explica el desarrollo de pezones supernumerarios.

Cuando llega la pubertad femenina, el aumento de tamaño de la glándula separa en dos hojas la fascia superficial donde se encontraba el esbozo mamario primitivo. Con estas hojas, se separan también las estructuras neurovasculares, lo que explica la estrecha relación entre la piel y la glándula y la gran interdependencia de la vascularización cutánea y glandular.

MASTECTOMIA

La intervención que Halsted describió en 1907 (mastectomía radical ampliada) consistía en la ablación de los dos músculos pectorales y un gran vaciamiento axilar ¹. En la actualidad ha dejado de practicarse. En 1948 Patey propuso una mastectomía con conservación del pectoral mayor pero con extirpación del pectoral menor y vaciamiento de los tres niveles de Berg ². Por fin Madden describió en 1972 la mastectomía que se practica en la actualidad, es decir, con conservación de ambos pectorales y vaciamiento axilar de los dos primeros niveles de Berg ³.

La cirugía es un aspecto esencial del tratamiento del cáncer de mama. Permite el control local de la enfermedad y establecer su pronóstico. Requiere un conocimiento anatómico preciso de la vascularización y del drenaje linfático de la mama.

Gracias al tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama, a su detección precoz y al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, el tratamiento conservador es cada vez más frecuente, con un doble objetivo permanente: mejorar las tasas de curación y dejar una mama sin deformidades ni secuelas.

La cirugía ganglionar sigue basándose en la linfadenectomía axilar, pero la búsqueda del ganglio centinela con métodos colorimétricos o isotópicos es cada vez más popular, especialmente en los tumores pequeños, en los que las metástasis axilares son cada vez más raras.

Durante décadas, la cirugía del cáncer de mama se limitó a la mastectomía, hasta que el desarrollo de dos elementos permitió la evolución de la cirugía oncológica mamaria:

- Un enfoque multidisciplinario, que hizo posible ofrecer tratamientos preoperatorios para los tumores de gran tamaño, o tratamientos complementarios tras la cirugía, sobre todo la conservadora;

- La aparición de la detección precoz, que permitió diagnosticar tumores cada vez más pequeños.

Por todo ello, la mastectomía radical ampliada (Halsted) es excepcional en la actualidad, pues la mastectomía simple la ha sustituido, y los tratamientos conservadores son cada vez más frecuentes^{4, 5, 6}. Al mismo tiempo, se ha desarrollado la ablación de los tumores no palpables. El vaciamiento axilar, hasta ahora sistemático en todos los cánceres infiltrantes, podría llegar a reemplazarse por la búsqueda del ganglio centinela (GC) en los tumores más pequeños.

Se mencionan los siguientes aspectos:

- 1) los recuerdos anatómicos indispensables para comprender los principios quirúrgicos;
- 2) los fundamentos del tratamiento quirúrgico
- 3) los tratamientos conservadores, junto con los fundamentos de la cirugía oncoplástica;
- 4) los tratamientos radicales;
- 5) la cirugía ganglionar.

FUNDAMENTOS BÁSICOS Y PRINCIPIO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía del cáncer de mama constituye el eje esencial del tratamiento en el cáncer de mama.

Sus objetivos son:

- Extirpar el tumor, bien mediante una tumorectomía (tratamiento conservador), bien mediante una mastectomía (tratamiento radical);
- Permitir un diagnóstico histológico preciso y establecer los factores que determinan el pronóstico: tamaño del tumor, tipo histológico, grado histológico, búsqueda de trombos tumorales vasculares o linfáticos intramamarios y determinación del índice mitótico;
- Posibilitar el estudio biológico del tumor, con determinación de receptores hormonales, medición de la fase S, medición de marcadores de proliferación celular;
- Estudiar los ganglios hacia los que drena el tumor GC o ganglios de la linfadenectomía axilar. La extirpación de estos ganglios facilita el control local de la enfermedad y orienta los tratamientos complementarios;
- Reducir al mínimo las secuelas estéticas, asociando a veces a las extirpaciones conservadoras una técnica de cirugía plástica que permita dejar una mama de aspecto normal, o realizar una reconstrucción mamaria (inmediata o diferida) en los casos de tratamiento radical.

Los tiempos quirúrgicos han de integrarse en un enfoque terapéutico multidisciplinario. Aunque la cirugía suele ser el tratamiento inicial, también es posible operar a una paciente después de un tratamiento preoperatorio (o neoadyuvante).

Se describirán por separado las cirugías de la mama y de la axila.

INDICACIONES

Dependen de las escuelas, y su estudio detallado no es el objeto de este artículo. Las indicaciones varían en función de numerosos factores, de los cuales el más importante es el tipo histológico del tumor ⁷.

Carcinomas in situ

Carcinomas lobulillares in situ

En la actualidad se considera que estas lesiones, de diagnóstico a menudo fortuito, son más un factor de riesgo de cáncer de mama que verdaderas lesiones precancerosas.

Carcinomas intraductales

- Los localizados se tratan con tumorectomía ^{8, 9}, Cuando alcanzan algún borde quirúrgico, se considerará una posible ampliación de la tumorectomía si el volumen de la mama lo permite, o una mastectomía.

- Los carcinomas extensos se tratan con mastectomía y, en la mayoría de los casos, reconstrucción mamaria inmediata. En los carcinomas intraductales estrictos no está indicada la linfadenectomía axilar, ya que el riesgo de invasión axilar es prácticamente nulo ¹⁰.

Carcinomas infiltrantes

Los tumores pequeños (menos de 4 cm) y unifocales pueden tratarse con tumorectomía y limpieza axilar ^{11, 12, 13, 14}. Sin embargo, la consideración del tamaño debe hacerse en relación con el volumen mamario y no se concibe un tratamiento conservador que no deje una mama de aspecto normal. Por ejemplo, un tratamiento conservador de un tumor de 3 cm en una mama pequeña puede provocar una gran deformación, por lo que a veces son preferibles la mastectomía o una quimioterapia neoadyuvante para reducir el volumen tumoral ^{15, 16, 17}. También puede aceptarse una reducción importante del volumen mamario, siempre que la mama residual siga teniendo una forma normal. En estos casos se hace una plastia mamaria para mantener la simetría.

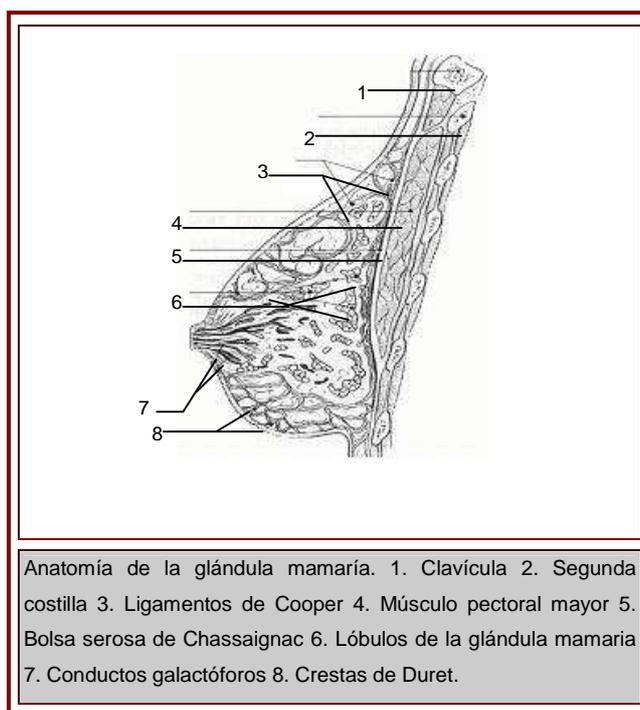
No existen diferencias de supervivencia entre el tratamiento conservador seguido de radioterapia y la mastectomía ^{4, 5, 18, 19, 20, 11, 12, 13, 14}.

La búsqueda del GC sigue siendo objeto de discusión y en 2003 aún no había sido adoptado como procedimiento sistemático por todos los equipos.

Clásicamente, los tumores de gran tamaño se trataban con mastectomía y vaciamiento axilar. Sin embargo, la aparición de los tratamientos preoperatorios permite hoy en día obtener una reducción del volumen tumoral en un gran número de casos, facilitando la posterior cirugía conservadora.

ANATOMIA Y DRENAJE LINFÁTICO DE LA GLÁNDULA MAMARIA ^{21, 22}

El aspecto de la glándula mamaria varía según la edad y el sexo. Tanto en el niño como en el hombre, está constituida generalmente por una masa glandular pequeña de consistencia fibrosa, situada detrás de la areola. En la mujer la glándula comienza a desarrollarse desde el inicio de la pubertad. Está constituida además por una masa de tejido glandular de consistencia fibrosa, situada detrás de la areola. La glándula mamaria está separada del pectoral mayor por una capa de tejido celular o bolsa serosa de Chassaignac, zona importante para el estudio de planos constitutivos en el caso de una disección. La cara anterior de la glándula es convexa y presenta crestas denominadas crestas fibroglandulares de Duret, unidas a una lámina conjuntiva de tejido celular subcutáneo o ligamento de Cooper cuyo conocimiento es sumamente importante sobre todo cuando se prevé realizar una mastectomía subcutánea. Encontramos también una prolongación axilar importante de la glándula mamaria situada a nivel del cuadrante superoexterno de la mama: La glándula presenta de 10 a 15 lóbulos, constituidos por nódulos, con sendos conductos excretores o conductos galactóforos que desembocan a nivel del pezón.



La vascularización de la mama está relacionada con la de la piel. Existen tres redes vasculares:

- Una red anterior o cutáneo glandular, formada por una red subdérmica (muy rica en anastomosis y más densa en la proximidad de la PAM) y una red preglándular en la superficie de la glándula. Se comunican a través de las crestas de Duret;
- Una red retromamaria;
- una red anastomótica intramamaria, que garantiza la distribución de la red anterior;

La sangre llega a estas tres redes a través de:

- Dos pedículos principales: las ramas de la arteria mamaria externa y las ramas perforantes intercostales de la arteria mamaria interna (segundo, tercero y cuarto espacios intercostales);
- Tres pedículos accesorios (un pedículo superior procedente de la arteria acromiotorácica y dos pedículos posteriores e inferiores procedentes de las arterias intercostales o de la mamaria interna).

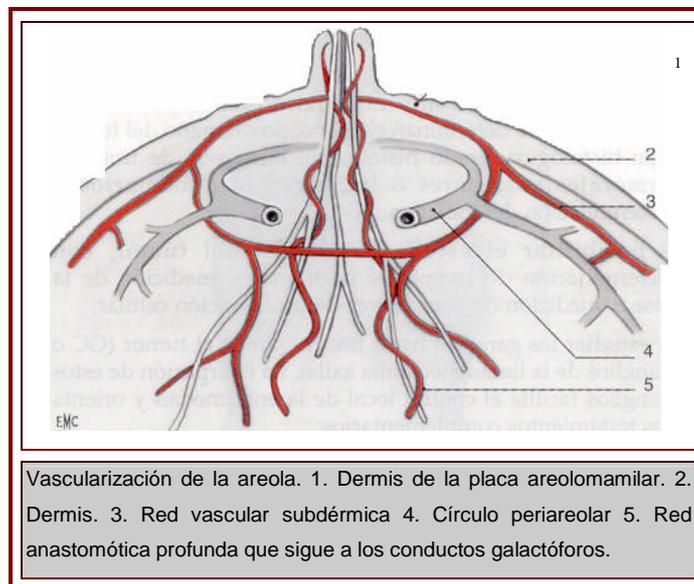
Cada uno de estos pedículos puede asegurar por sí solo la vascularización de la glándula.

La cirugía conservadora exige el respeto de al menos uno de estos pedículos y de la red anterior.

La vascularización de la PAM es doble y procede de:

- Una red profunda que irriga la PAM siguiendo el trayecto de los conductos galactóforos;
- Una red muy superficial, subdérmica. Estas dos redes llevan la sangre a una trama vascular anastomótica subdérmica y forman el círculo periareolar.

Basta una de estas redes para mantener la vascularización de la areola. Por tanto, y según los casos, será posible despegar por completo la PAM de la glándula mamaria mediante una incisión semicircular, si se tiene cuidado de conservar la red subdérmica que se encuentra entre 0,5 y 1 cm por debajo de la piel. También es posible practicar una incisión circunferencial alrededor de la areola, pues ésta conserva su riego a partir de las ramas de la red profunda.



Drenaje linfático^{21, 23}

Existen dos tipos de drenaje linfático:

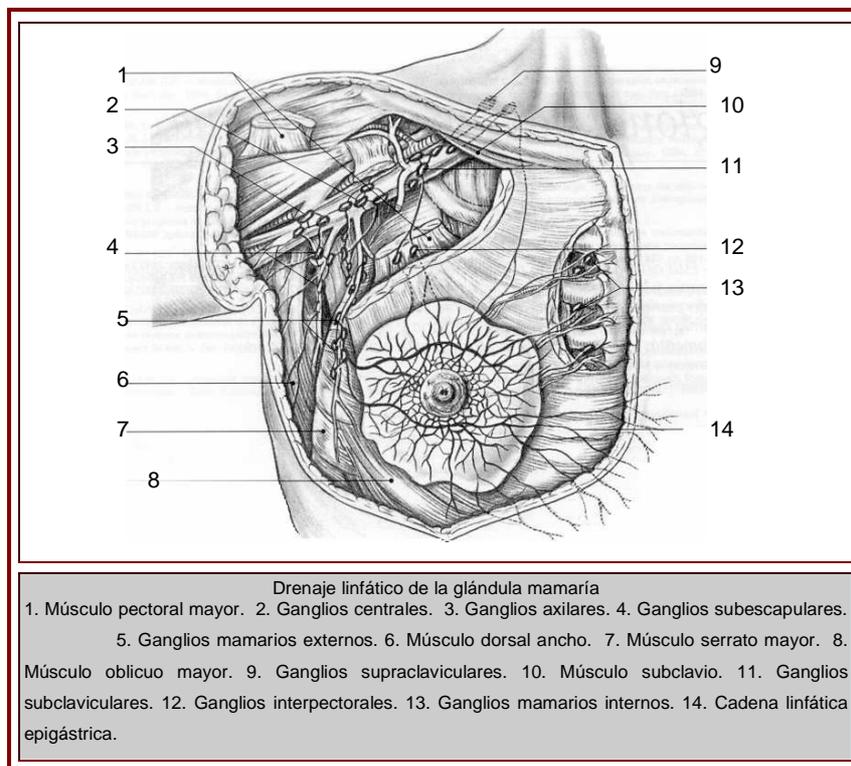
Por una parte, un drenaje puramente mamario: redes linfáticas superficiales cutáneas y redes profundas que drenan hacia la región retroareolar;

- Por otra parte, más alejado, un drenaje que se hace esencialmente hacia los grupos ganglionares axilares, como así también hacia aquellos de la cadena mamaria interna o de la parte superior del músculo pectoral mayor derecho homolateral.

A nivel del hueco axilar, los grupos ganglionares son cinco:

- Mamario externo situado contra el músculo serrato mayor, a lo largo del pedículo vascular mamario externo;
- Escapular inferior paralelo al grupo vascular homónimo;
- Central, situado bajo la vena axilar;
- Humeral, en contacto con la vena axilar. Este grupo también drena el miembro superior;
- Subclavicular situado en la parte más profunda del hueco axilar.

Los ganglios de la cadena mamaria interna están situados detrás de los cartílagos costales y de los músculos intercostales, a lo largo del pedículo vascular y delante de la pleura parietal.



FUNDAMENTOS E IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En el caso de la exéresis tumoral:

- Erradicar un foco tumoral;
- Permitir un diagnóstico histológico preciso del tumor en su conjunto y un estudio de los receptores hormonales;

En el caso del vaciamiento ganglionar: estudiar el estado ganglionar a fin de decidir la conducta terapéutica ulterior, lo que permitirá una clasificación precisa.

CÁNCER DE MAMA

Estimado del número de casos nuevos y de defunciones a causa del cáncer de mama (en mujeres solamente) en los Estados Unidos en 2007 ²⁴

- Casos nuevos: 178,480.
- Mortalidad: 40,460.

Clasificación celular

A continuación se incluye una lista de las clasificaciones histológicas del cáncer del seno. ²⁴ El cáncer ductal infiltrante es el tipo histológico más común que se presenta y abarca entre 70% y 80% de todos los casos.

- Carcinoma NOS, (sin otra especificación, por sus siglas en inglés).
- Ductal.
 - Intraductal (*in situ*).
 - Infiltrante con componente intraductal predominante.
 - Infiltrante, NOS.
 - Comedón.
 - Inflamatorio.
 - Medular con infiltración linfocítica.
 - Mucinoso (coloide).
 - Papilar.
 - Escirro.
 - Tubular.
 - Otro.
- Lobular.
 - *In situ*.
 - Infiltrante con componente predominante *in situ*.
 - Infiltrante. ²⁵
- Pezón.
 - Enfermedad de Paget, NOS.

- Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.
- Enfermedad de Paget con carcinoma ductal infiltrante.
- Otro.
 - Carcinoma no diferenciado.

La siguiente es una lista de los subtipos de tumores que ocurren en el seno, pero que no se consideran cánceres típicos del seno:

- Cistosarcoma filoide.²⁶
- Angiosarcoma.
- Linfoma primario.

Agrupación por Estadios del AJCC

Este sistema de clasificación del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) proporciona una estrategia para agrupar los pacientes con respecto a su pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan en parte de acuerdo con las categorías del sistema de clasificación, pero principalmente de acuerdo al tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos, los índices de los receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral, el estado menopáusico y la salud general de la paciente.

El AJCC ha designado los estadios mediante la clasificación TNM.²⁷ Este sistema se modificó en 2002.²⁸ La clasificación 2002 considera algunas de las categorías nodulares como estadio III las cuales anteriormente se consideraron estadio II. Como resultado del fenómeno de migración de estadio, la supervivencia por estadio de series de casos clasificados por el nuevo sistema parecerá superior a aquellos que usan el viejo sistema.²⁹

Clasificación TNM

Las definiciones para la clasificación del tumor primario (T) son las mismas tanto para la clasificación clínica como para la patológica. Si la medida se hace mediante un examen físico, el examinador usará los títulos principales (T1, T2, o T3). Si se usan otras medidas, como las medidas mamográficas o patológicas, se puede usar el subconjunto de T1. Los tumores se deben medir al incremento más cercano a 0,1 cm.

Tumor Primario (T)

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* o enfermedad de Paget del pezón sin infiltración del tejido de mama normal
 - Tis (DCIS): Carcinoma ductal *in situ*
 - Tis (LCIS): Carcinoma lobular *in situ*

- Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

[Nota: La enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor].

- T1: Tumor no mayor de 2,0 cm en su mayor dimensión
 - T1mic: Microinvasión no mayor de 0,1 cm en su mayor dimensión
 - T1a: Tumor mayor de 0,1 cm pero no mayor de 0,5 cm en su mayor dimensión
 - T1b: Tumor mayor de 0,5 cm pero no mayor de 1,0 cm en su mayor dimensión
 - T1c: Tumor mayor de 1,0 cm pero no mayor de 2,0 cm en su mayor dimensión
- T2: Tumor mayor de 2,0 cm pero no mayor de 5,0 cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor mide mayor de 5,0 cm en su mayor dimensión
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, sólo como se describe a continuación
 - T4a: Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
 - T4b: Edema (incluso piel de naranja), o ulceración de la piel del seno o ganglios satélites de la piel limitados al mismo seno
 - T4c: Ambos casos T4a y T4b
 - T4d: Carcinoma inflamatorio

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)
- N0: No hay metástasis regional de los ganglios linfáticos
- N1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
- N2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales fijos o emparejados, o en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente* en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes.
 - N2a: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos uno con el otro (emparejados) o con otras estructuras
 - N2b: Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente* en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidentes
- N3: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparente* en la *presencia* de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglios linfáticos mamarios axilares o internos, o sin ella
 - N3a: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)

- N3b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
- N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

* Clínicamente aparente se define como la detección mediante estudios de imagen (excluyendo la linfoscintigrafía) o por examen clínico o si es marcadamente visible su forma patológica.

*Clasificación Patológica (pN)**

- pNX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para estudio patológico o se extrajeron anteriormente)
- pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, y sin examen adicional de células tumorales aisladas (ITC, por sus siglas en inglés)

* Las ITCs se definen como células tumorales únicas o agrupaciones de células pequeñas no mayor de 0,2 mm, que generalmente se detectan solo mediante métodos inmunohistoquímicos (IHC, por sus siglas en inglés) o métodos moleculares pero que pueden ser verificados por tinciones de hematoxilina & eosina (H&E). Generalmente las ITCs no muestran prueba de actividad maligna, por ejemplo, proliferación o reacción estromal.

- pN0(I-): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, IHC negativo.
- pN0(I+): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, IHC positivo, y no hay agrupación de IHC mayor de 0,2 mm.
- pN0(mol-): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, y hallazgos moleculares negativos (RT-PCR, por sus siglas en inglés)**
- pN0(mol+): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, y hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)**

* La clasificación se basa en la disección de ganglios linfáticos axilares con disección de ganglios linfáticos centinela (SLN, por sus siglas en inglés) o sin ellos. La clasificación basada únicamente en la disección de SLN sin disección de ganglios linfáticos axilares posteriores se designa (sn) para ganglio centinela, por ejemplo, pN0(I+) (sn).

** RT-PCR, por sus siglas en inglés: Reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa inversa.

- pN1: Metástasis de uno a tres ganglios linfáticos axilares, o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de SLN pero que no son clínicamente aparente**
 - pN1mi: Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm)
 - pN1a: Metástasis de uno a tres ganglios linfáticos axilares

- pN1b: Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de SLN pero que no es clínicamente aparente**
- pN1c: Metástasis de uno a tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de SLN pero que no son clínicamente aparentes.** (Si se relaciona con más de tres ganglios linfáticos mamarios internos positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar un aumento en la masa tumoral.)
- pN2: Metástasis de cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes** en la ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras
 - pN2a: Metástasis de cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
 - pN2b: Metástasis de ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
- pN3: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en la presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos, o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
 - pN3a: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm), o metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares
 - pN3b: Metástasis de ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglios linfáticos centinela pero que no es clínicamente aparente**
 - pN3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

* Clínicamente aparente se define como según se detecte en estudios de imágenes (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante un examen clínico.

Metástasis a Distancia (M)

- MX: No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Presencia de metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC

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

* T1 incluye T1mic

** El cáncer del seno en estadio IIIC incluye a pacientes en cualquier estadio T con enfermedad pN3. Los pacientes con enfermedad pN3a y pN3b se consideran operables y se manejan según se describe en la sección sobre Estadio I, II, IIIA, y cáncer operable del seno IIIC. Pacientes con enfermedad pN3c se consideran inoperables y se manejan según se describe en la sección sobre Cáncer de mama en estadio IIIB o IIIC inoperable o inflamatorio.

Cáncer Ductal del Seno in Situ

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es una afección precancerosa no invasiva. El CDIS puede evolucionar hasta convertirse en invasivo pero los estimados de probabilidad de que así sea varían ampliamente. Algunas personas incluyen al CDIS en las estadísticas sobre el cáncer del seno. La frecuencia de los diagnósticos de CDIS ha aumentado considerablemente en los Estados Unidos a partir del uso generalizado de la mamografía como método de detección. En 1998, el CDIS representó cerca del 18% de los tumores mamarios tanto invasivos como no invasivos en los Estados Unidos.

Muy pocos casos presentan una masa palpable; 80% se diagnostican solamente con una mamografía.³⁰ El CDIS abarca un grupo heterogéneo de lesiones histopatológicas que han sido clasificadas en varios subtipos de acuerdo principalmente a su perfil arquitectónico: micropapilar, papilar, sólido, cribiforme y comedocarcinoma. El CDIS de tipo comedocarcinoma consiste en células cuya citología parece maligna, con la presencia de núcleos de grado alto, pleomorfismo y abundante necrosis luminal central. El comedocarcinoma parece ser un tumor más agresivo y estar relacionado con una mayor probabilidad de carcinoma ductal infiltrante.³¹

Opciones de tratamiento

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento común del CDIS era la mastectomía.³⁰ La justificación para realizar la mastectomía incluía una incidencia de 30% de enfermedad multicéntrica, 40% de incidencia de tumor residual en la mastectomía después de la escisión amplia solamente y entre 25% y 50% de incidencia de reaparición en el seno después de hacerse cirugía limitada para un tumor palpable, siendo el 50% de estas recidivas carcinoma infiltrante.^{30, 32} Este tratamiento da como resultado una tasa combinada de recurrencia local y distante de entre 1% y 2%.

A causa del éxito obtenido con la cirugía conservadora del seno en el tratamiento del carcinoma infiltrante, este método conservador se ha extendido a la entidad no infiltrante. No se han hecho comparaciones aleatorias entre la mastectomía y la cirugía para la preservación del seno más radiación. Como la tlelectomía y la radioterapia se aplican generalmente a la mayoría de las pacientes con CDIS. Para identificar un grupo tan favorable de pacientes, varios sistemas de clasificación patológica se han desarrollado y probado retrospectivamente, pero no se ha llegado a un consenso sobre las recomendaciones que se formularán.^{33, 34} El índice pronóstico de Van Nuys, que combina tres indicadores de recurrencia local (por ejemplo, tamaño del tumor, amplitud del margen y clasificación patológica).

Opciones de tratamiento para las pacientes con CDIS

1. Cirugía conservadora del seno y radioterapia con tamoxifeno o sin este.
2. Mastectomía total, con tamoxifeno o sin este.
3. Cirugía preservadora del seno sin radioterapia. En estos momentos se está realizando un ensayo clínico nacional muy numeroso para comparar la cirugía preservadora del seno y el tamoxifeno con radioterapia o sin ella.³⁵

Carcinoma Lobular In Situ

La denominación de carcinoma lobular in situ (CLIS) es un término engañoso. El término neoplasia lobular es más apropiado para este tipo de lesión. Estrictamente, no se conoce como una lesión premaligna, sino más bien como un marcador que identifica a las mujeres que se enfrentan a un riesgo mayor de padecer posteriormente cáncer infiltrante del seno. Este riesgo continúa siendo elevado aún después de 2 decenios, y la mayoría de los cánceres que aparecen después son ductales en vez de lobulares. El CLIS suele ser multicéntrico y bilateral.

Opciones de Tratamiento

La mayoría de los casos de CLIS se pueden manejar sin terapia local adicional después de la biopsia. No hay ninguna prueba de que se requiera una nueva escisión para obtener márgenes no afectados. El tamoxifeno disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la mujer con CLIS y esto debe tomarse en cuenta en el tratamiento rutinario de estas mujeres.³⁶ En el ensayo P-1 de Prevención del Cáncer de Mama, el cual incluyó a 13.388 mujeres de alto riesgo, se comparó el tamoxifeno con un placebo, y los resultados mostraron una disminución del 49% en el cáncer del seno infiltrante, con un seguimiento promedio de 47,7 meses.³⁶ El riesgo se redujo en un 56% en

el subgrupo de 826 mujeres con antecedentes de carcinoma lobular in situ y la tasa de peligro anual promedio de desarrollar cáncer infiltrante disminuyó de 12,99 en 1.000 mujeres a 5,59 cada 1.000. Este beneficio estuvo acompañado, en las mujeres mayores de 50 años de edad, de una incidencia anual de cáncer endometrial y episodios trombóticos de 1 a 2 por cada 1.000. A veces se considera la posibilidad de una mastectomía profiláctica bilateral como tratamiento alternativo para la mujer con alto riesgo de contraer cáncer de mama. Sin embargo, muchos cirujanos que se especializan en mamas estiman en la actualidad que este método es demasiado agresivo. Para la lesión in situ no es necesario recurrir a una disección del ganglio linfático axilar.

Opciones de tratamiento para pacientes con CLIS

1. Observación después de la biopsia de diagnóstico.
2. Tamoxifeno para reducir la incidencia de cáncer de mama en el futuro.
3. Participación en ensayos clínicos en curso para la prevención del cáncer de mama.^{36a}
4. Mastectomía profiláctica bilateral total, sin disección del ganglio linfático axilar.

Cáncer del Seno (mama) en Estadios I, II, IIIA y Operable IIIC

TERAPIA PRIMARIA

Tratamiento Locorregional

El cáncer del seno en estadios I, II, IIIA y operable IIIC suele exigir un tratamiento multimodal. Independientemente del procedimiento que se seleccione después, la biopsia para el diagnóstico y el procedimiento quirúrgico que se usará como tratamiento primario deberán efectuarse como dos procedimientos separados. En muchos casos, el diagnóstico de carcinoma del seno mediante biopsia de aguja centrada o de citología de aspiración por aguja fina podría ser suficiente para confirmar una neoplasia maligna. Después de que se ha confirmado la presencia de una neoplasia maligna y se ha determinado la histología, deben explicarse las opciones de tratamiento a la paciente antes de recomendar un procedimiento terapéutico definitivo. El cirujano puede seguir un procedimiento específico que pudiera incluir la biopsia, la confirmación del carcinoma por sección congelada y la cirugía elegida por la paciente. Se debe determinar el estado proteínico del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP) en el tumor primario.³⁷ Características patológicas adicionales, como el grado, la proliferación y la condición del receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2/neu), podrían ser valiosas.^{38, 39}

Las opciones quirúrgicas para tratar el tumor primario incluyen la cirugía preservadora del seno más radioterapia, la mastectomía con reconstrucción y la mastectomía sola. Se debe efectuar una disección de ganglios linfáticos axilares para fines de clasificación. La supervivencia es equivalente con cualquiera de estas opciones como está documentado en ensayos aleatorios prospectivos.^{40, 41} La selección del enfoque terapéutico apropiado depende de la ubicación y el tamaño de la lesión, el análisis de la mamografía, el tamaño del seno y la actitud de la paciente acerca de la preservación del seno. La presencia de enfermedad multifocal en el seno o

antecedentes de enfermedad vascular colagénica son contraindicaciones relativas a la terapia preservadora del seno.⁴²

Todos los tipos histológicos de cáncer infiltrante del seno pueden tratarse bien con cirugía preservadora más radioterapia.⁴³ La tasa de recurrencia local en el seno sometido a un tratamiento conservador, es baja y varía ligeramente según la técnica quirúrgica usada (tílectomía, cuadrantectomía, mastectomía segmentada y otras). Existe cierta polémica acerca de si los márgenes microscópicos completamente claros son necesarios.^{44, 45} En estudios retrospectivos se indica que ciertas características tumorales, como los tumores grandes (lesiones T2), los ganglios axilares positivos, los tumores con un componente intraductal extenso,⁴⁸ tumores palpables y la histología lobular están correlacionados con una posibilidad mayor de encontrar tumor persistente en la segunda escisión. Los pacientes cuyos tumores presentan estas características pueden beneficiarse de una escisión inicial más generosa para evitar la necesidad de una segunda escisión.^{46,47}

La radioterapia (como parte de la terapia local para la preservación del seno) consiste en radioterapia postoperatoria de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés) a todo el seno con dosis de 45 Gy a 50 Gy, en fracciones diarias de 1,8 Gy a 2,0 Gy durante un período de 5 semanas. Esquemas con hipofracciones alcanzaron resultados comparables.^{49,50} Se suele administrar un refuerzo de radiación al lecho del tumor. Dos ensayos aleatorios europeos han mostrado que un refuerzo de 10 Gy a 16 Gy, reduce el riesgo de una recurrencia local de 4,6% a 3,6% con un seguimiento mediano de 3,3 años ($P = 0,044$)⁵¹ y de 7,3% a 4,3% a los 5 años ($P < 0,001$), respectivamente.⁵² Si se usa un refuerzo, se puede administrar ya sea con un implante intersticial radiactivo o por EBRT, generalmente con electrones.⁵³

La edad de la paciente no debe constituir un factor determinante en la selección del tratamiento preservador del seno o la mastectomía. Aún no se sabe con certeza si las mujeres jóvenes con mutaciones de la línea germinal, o un decidido historial familiar canceroso son candidatas idóneas para recibir terapia de preservación del seno. Los estudios retrospectivos no indican diferencia alguna en cuanto a las tasas de fracaso local o supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) cuando se compara a las mujeres con antecedentes familiares cancerosos con mujeres sin ese tipo de historial que han recibido un tratamiento similar.^{54, 55} Sin embargo, el grupo con un historial familiar positivo sí parece tener mayor posibilidad de desarrollar cáncer del seno contralateral dentro de los 5 años.⁵⁴ Este riesgo de desarrollar tumores contralaterales puede ser aún mayor en la mujer que tiene mutaciones del *BRCA1* y el *BRCA2*.⁵⁶ Teniendo en cuenta que la disponible no indica ninguna diferencia en los resultados, las mujeres con un historial familiar canceroso son candidatas para recibir una terapia preservadora del seno. Para las mujeres con mutaciones de la línea germinal en el *BRCA1* y el *BRCA2*, se necesita estudiar más el tratamiento preservador del seno.

La cirugía preservadora del seno sola sin radioterapia ha sido comparada con la cirugía preservadora del seno seguida de radioterapia en seis ensayos aleatorios.^{40, 57, 58} En dos de estos

ensayos, todos los pacientes también recibieron tamoxifeno adyuvante.^{59, 58} Cada ensayo mostró una tasa general de recurrencia más baja en el seno con la radioterapia, y este efecto estuvo presente en todos los subgrupos de pacientes. En algunos grupos, por ejemplo, las mujeres con tumores pequeños de receptores positivos⁵⁹ y aquellas mayores de 70 años,⁶⁰ la reducción absoluta en la tasa de recurrencia fue pequeña (<5%). La administración de radioterapia está relacionada con una morbilidad de corto plazo, inconvenientes y complicaciones potenciales a largo plazo.⁶⁰

Se debe efectuar una clasificación de los ganglios linfáticos axilares para ayudar a determinar la prognosis y la terapia. A pesar de que la mayoría de las autoridades concuerdan en que la disección de los ganglios linfáticos axilares en la presencia de ganglios clínicamente negativos es un procedimiento necesario de clasificación, existe gran polémica en cuanto a la extensión del procedimiento a causa de la morbilidad a largo plazo (por ejemplo, molestia del brazo e inflamación) que se le asocia. También hay información que indica que el grado de compromiso de los ganglios linfáticos (estadio I contra el estadio II contra el estadio III) no proporciona información adicional independiente indicadora del número total de ganglios axilares positivos.⁶¹ La evaluación normal suele comprender solamente disección a nivel I y II, extirpando así un número satisfactorio de ganglios para su evaluación (por ejemplo, entre 6 y 10 como mínimo) y reduciendo al mismo tiempo la morbilidad del procedimiento. Varios grupos han intentado definir una población de mujeres en quienes las probabilidades de metástasis ganglionar es lo suficientemente baja como para obviar una biopsia de ganglios axilares. En esta serie de casos llevada a cabo en una sola institución, la incidencia de ganglios positivos en pacientes con tumores T1a, osciló entre 9% y 16%.^{61, 62} En otras series, la incidencia de recaída de ganglios axilares en pacientes con tumores T1a, tratados sin disección de ganglio axilar fue de 2%.⁶³ Debido a que la condición del ganglio axilar sigue siendo el factor más importante para determinar el desenlace en las pacientes con cáncer de mama, no hay suficientes pruebas disponibles para recomendar que se omita la clasificación en estadios de los ganglios linfáticos en la mayoría de las pacientes con cáncer del seno invasivo.

Para disminuir la morbilidad de la linfadenectomía axilar y al mismo tiempo mantener la precisión de la clasificación, varios investigadores han estudiado la cartografía linfática y la biopsia del ganglio linfático centinela (SLN, por sus siglas en inglés) en mujeres con cáncer infiltrante del seno.^{64, 65} El SLN se define como el primer ganglio en la cuenca linfática que recibe flujo linfático primario. Las investigaciones han mostrado que una inyección de azufre coloidal radiactivado con tecnecio solo, con colorante azul vital o ambos en torno al tumor o la cavidad de la biopsia o en la región subareolar, y el drenaje posterior de estos compuestos a la axila puede identificar el SLN en 92% a 98% de las pacientes.^{66, 67} Estos informes muestran una concordancia de 97,5% a 100% entre la biopsia del SLN y la disección completa de ganglios linfáticos axilares.^{64, 65} Los resultados de un ensayo aleatorio con 532 pacientes con carcinomas T1 sometidos a biopsia SLN más disección axilar completa o biopsia SLN sola, no mostró recurrencias axilares en ninguno de los

grupos ni diferencia alguna en la supervivencia sin enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) durante tres años.⁶⁸

La tasa falsa negativa observada (como el número de pacientes con biopsia del SLN negativa dividido por el número de pacientes con ganglios axilares positivos en el momento de la disección de ganglios axilares) de la biopsia SLN varía entre 0% y 15% con un promedio de 8.8%.

⁶⁹ La tasa de éxito depende de la experiencia del cirujano y las características del tumor primario. Por lo general, los estudios han limitado el uso de la biopsia del SLN a las mujeres con enfermedad T1 y T2 que no presenten complicación multifocal ni ganglios linfáticos clínicamente positivos. La biopsia SLN sola está relacionada con menor morbilidad que la linfadenectomía axilar. En un ensayo aleatorio con 1,031 mujeres que comparó la biopsia SLN seguida de una disección axiliar cuando el SLN resultó positivo con disección axiliar en todos los pacientes, la calidad de vida al año (según se evaluó por la frecuencia de los pacientes que presenciaron un deterioro clínico significativo en la escala del Índice de los resultados de ensayos, en la evaluación funcional de la terapia para el cáncer del seno) resultó superior en el grupo con biopsia SLN (23% vs. 35% de deterioro en la biopsia del SLN vs. grupos con disección axiliar respectivamente, $P = 0.001$).⁷⁰ [Grado de comprobación: IiiC] La función del grupo fue también mejor en el grupo SLN. Los ensayos clínicos aleatorios en curso, ayudarán a determinar si ambos procedimientos rinden tasas de supervivencia comparables y si existe algún beneficio terapéutico al llevar a cabo una linfadenectomía axilar completa en los pacientes con metástasis SLN. Aunque no existen datos sobre este impacto en la supervivencia, la biopsia SLN con disección total después de un resultado positivo es una alternativa que generalmente se usa a la disección de ganglios linfáticos axilares.^{68,69} Pronto se realizarán ensayos que aborden el asunto de la supervivencia.

Reconstrucción

Para las pacientes que optan por una mastectomía total, se puede usar la cirugía reconstructiva. Al momento de la mastectomía (reconstrucción inmediata) o algún tiempo después (reconstrucción retardada).^{71,72} El contorno del seno puede restaurarse ya sea por la inserción submuscular de un implante artificial (lleno de solución salina) o por un injerto de músculo recto u otro colgajo. Para el implante salino, se puede insertar un expansor de tejido por debajo del músculo pectoral. Se inyecta una solución salina en el expansor para estirar los tejidos durante un período de semanas o meses hasta que se obtenga el volumen deseado. El expansor de tejido se reemplaza entonces por un implante permanente. Aunque no existe prueba firme de que un implante de silicona provoque cáncer o enfermedad autoinmunitaria, los implantes de silicona solo se pueden hacer a través de ensayos clínicos restringidos y aprobados por el Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. Los colgajos de músculo recto requieren un procedimiento operatorio considerablemente más complicado y prolongado, y es posible que se requiera transfusiones de sangre. Después de la reconstrucción del seno, la radioterapia puede ser administrada a la pared torácica y a los ganglios

regionales ya sea en el entorno adyuvante o si recurre la enfermedad local. La radioterapia cuando hay una prótesis del seno puede afectar la cosmesis y aumentar la incidencia de fibrosis capsular, dolor o necesidad de retirar los implantes.⁷³

Radioterapia Adyuvante

Por lo general, se emplea radioterapia después de realizarse una cirugía preservadora del seno. Esta también puede indicarse en aquellas pacientes que han tenido una mastectomía. La meta principal de la radioterapia adyuvante es erradicar la enfermedad residual y de esta forma reducir la recurrencia local.⁷⁴

Después de la Cirugía Preservadora del Seno

En las mujeres tratadas con cirugía preservadora del seno, el sitio más común de recurrencia local es de hecho el mismo seno preservado. El riesgo de recurrencia en el seno preservado es substancial (> 20%) aún en mujeres que han sido confirmadas como de ganglios linfáticos axilares negativos. Por tanto, se recomienda aplicar radioterapia a la totalidad del seno después de una cirugía preservadora de la mama.⁷⁵

A pesar de que la radiación adyuvante total al seno es el tratamiento estándar, ningún ensayo se ha ocupado del papel de la radioterapia regional al ganglio linfático en este entorno. Pero ya dicho estudio está en curso,⁷⁶ pero hasta que se de un informe de los resultados, las decisiones con relación al uso de tales terapias deberán descansar en una extrapolación del entorno posmastectomía y en el conocimiento de la tasa de recurrencia locorregional luego de una terapia de conservación con disección de ganglio linfático axilar por una lesión dada.

Posmastectomía

Tradicionalmente se administra radioterapia adyuvante a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales a aquellas mujeres que se piensa que corren alto riesgo de desarrollar recurrencia locorregional después de la mastectomía. La radioterapia puede disminuir la recurrencia local regional en este grupo aun en aquellas pacientes que reciben quimioterapia adyuvante.⁷⁷ Las pacientes que corren el mayor riesgo de tener una recurrencia local incluyen aquellas con cuatro ganglios positivos o más, con extensión ganglionar extracapsular muy evidente, con tumores primarios muy grandes y con márgenes de resección profundos positivos o muy cercanos.^{78,79}

Las pacientes que tienen entre uno y tres ganglios implicados sin ninguno de los factores de riesgo mencionados anteriormente no corren mucho riesgo de tener una recurrencia local y no se sabe a ciencia cierta si les beneficiaría el uso rutinario de radioterapia adyuvante.⁷⁴ En las mujeres con enfermedad consistente en ganglios positivos después de una mastectomía y aclaración axilar, la radioterapia redujo el riesgo de recurrencia local a cinco años de 23% a 6%. En los análisis de subgrupos, la tasa de recurrencia a cinco años se redujo en 12% en mujeres con

implicación de uno a tres ganglios linfáticos, y en 14% en mujeres con implicación de cuatro o más ganglios linfáticos. En contraste, en las mujeres con enfermedad de nódulo negativo, la reducción absoluta de recurrencia local a cinco años fue solamente de 4%, y no hubo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad por cáncer del seno a 15 años en estos pacientes. Más aún, en pacientes con tumores primarios mayores (>5cm), cuando los ganglios axilares fueron negativos, el riesgo de recurrencia locorregional aislada fue lo suficiente bajo (7,1%) como para no demandar radioterapia locorregional.⁸⁰

Efectos Tóxicos Tardíos de la Radioterapia Adyuvante

Los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia, aunque poco comunes, pueden comprender neumonitis por radiación, complicaciones cardíacas, edema del brazo, plexopatía braquial y riesgo de neoplasias malignas secundarias. Se pueden minimizar con la técnica imperante utilizada para administrar la radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen que será irradiado.

Hay polémica sobre si la radiación adyuvante a la pared torácica izquierda o al seno izquierdo, con inclusión de los linfáticos regionales o sin estos, estuvo relacionada con el aumento de la mortalidad cardíaca. En aquellas mujeres que fueron tratadas con radioterapia antes de 1980, se observó un aumento en la tasa de defunción cardíaca después de 10 a 15 años, en comparación con mujeres con cáncer del seno que no recibieron radiación o solo recibieron radiación en el lado derecho del pecho.^{77, 81, 82} Probablemente esto fue ocasionado por la radiación que recibió el miocardio izquierdo.

Las técnicas de radioterapia moderna que se introdujeron en los años 1990, minimizaron la radiación profunda al miocardio subyacente cuando se utilizó radiación al lado izquierdo de la pared del tórax o seno izquierdo. Por consiguiente, la mortalidad cardíaca disminuyó.^{83, 84} En ese momento, la mortalidad cardíaca también estaba disminuyendo en los Estados Unidos.

El linfedema como consecuencia del manejo del cáncer sigue siendo una preocupación importante para la calidad de vida del paciente con cáncer de mama. El tratamiento de modalidad única de la axila (cirugía o radiación) está relacionado con una baja incidencia de edema del brazo. La radioterapia axilar puede aumentar el riesgo de edema del brazo en las pacientes que se han sometido a disección axilar desde 2% a 10% con disección nada más, hasta 13% a 18% con radioterapia adyuvante.^{85, 86}

Es muy raro ver una lesión del plexo braquial causada por la radiación después de la radiación ganglionar adyuvante del paciente con cáncer del seno. Para evaluar la tasa de lesiones al plexo braquial, en un estudio de una sola institución utilizando la técnica imperante de radiación, se observó durante 5,5 años a 449 pacientes de cáncer de mama que habían sido tratadas con radioterapia postoperatoria al seno y a los linfáticos regionales. Se utilizó la tomografía computerizada para hacer un diagnóstico clínico de las lesiones de manera que se pudiera distinguir la lesión por radiación de la recurrencia del tumor. Cuando se administró 54 Gy en 30 fracciones a los ganglios regionales, la incidencia de lesión sintomática al plexo braquial fue de

1,0%, comparada con 5.9% cuando se aumentó el tamaño de las fracciones usadas (45 Gy en 15 fracciones).⁸⁷

La tasa de neoplasias malignas secundarias después de la radioterapia adyuvante es muy baja. Los sarcomas en el campo del tratamiento son muy raros, siendo el riesgo a largo plazo de 0,2% a los 10 años.⁸⁸ Un informe indica un aumento de cáncer del seno contralateral en las mujeres menores de 45 años que han recibido radioterapia a la pared torácica después de la mastectomía.⁸⁹ No existe un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer del seno contralateral en la mujer de 45 años o más que recibe radioterapia.⁹⁰ Se debe utilizar técnicas modernas para minimizar la dosis de radiación al seno contralateral y mantener el riesgo absoluto tan bajo como sea posible.⁹¹ En las pacientes que no fuman, el riesgo de cáncer del pulmón como resultado de la exposición a la radiación durante el tratamiento para cáncer del seno es mínimo cuando se usan técnicas modernas de dosimetría. No obstante, las pacientes que fuman, pueden correr un pequeño aumento del riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en el pulmón ipsilateral.⁹²

Riesgos de la Quimioterapia

La quimioterapia adyuvante se ha asociado con varios efectos tóxicos bien característicos que varían de acuerdo a los fármacos específicos utilizados en cada régimen. Entre los efectos tóxicos más comunes se encuentran náusea y vómitos, mielosupresión, alopecia y mucositis. Otros efectos tóxicos menos comunes, pero graves, comprenden deficiencia cardíaca (si se usa una antraciclina), manifestaciones tromboembólicas⁹³ y menopausia prematura.⁹⁴

Opciones de tratamiento

TERAPIA PRIMARIA

Tratamiento Locorregional:

- Terapia preservadora del seno (tiletomía, radiación del seno y clasificación quirúrgica de la axila).
- Mastectomía radical modificada (extirpación de todo el seno y disección axilar de nivel I-II) con reconstrucción del seno o sin ella.
- La biopsia de SLN está en evaluación clínica ahora.^{62, 95, 96}

Radioterapia adyuvante posmastectomía en los tumores con ganglios axilares positivos:

- Para uno a tres ganglios: función incierta para la radiación regional (ganglios infraclaviculares y supraclaviculares, ganglios mamarios internos, ganglios axilares y pared torácica).
- Para más de cuatro ganglios o complicación extraganglionar: se recomienda la radiación regional.

Terapia Sistémica Adyuvante

El Grupo internacional de expertos ha propuesto una clasificación de riesgo en tres estadios para las pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos.⁶³ Esta clasificación, ligeramente modificada, se describe a continuación:

Categorías de Riesgo para mujeres con cáncer de mama y ganglios negativos	Riesgo Bajo Tiene todos los factores enumerados	Riesgo Intermedio Riesgo clasificado entre las otras dos categorías	Riesgo Alto Tiene por lo menos uno de los factores enumerados
Tamaño del tumor	≤1 cm	1–2 cm	>2 cm
Estado de RE o RP	positivo	positivo	negativo
Grado del tumor	grado 1	grado 1–2	grado 2–3

La clasificación original del Grupo internacional de expertos requería también que las mujeres tuvieran 35 años de edad o más para ser incluidas en el grupo de bajo riesgo e incluía a las mujeres de 35 años de edad y más jóvenes en el grupo de alto riesgo, basándose según su propia admisión en indirecta. Tradicionalmente, ciertas histologías poco comunes, como la tubular, medular y mucinosa, también se han relacionado con pronósticos favorables y pueden considerarse como factores de bajo riesgo. Algunas otras características tumorales que podrían resultar útiles en el pronóstico de la enfermedad de ganglios negativos comprenden la fracción de proliferación del tumor (fase S) y el grado de expresión del oncogén HER2/neu.

Como quiera que decidamos caracterizar los tumores con ganglios negativos, la de los ensayos clínicos indica que varios tipos de terapias adyuvantes sí presentan beneficios para ciertos subconjuntos de pacientes que tienen estos tipos de tumores. Se puede decir lo mismo de las mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos. Lo que se ve claramente después de revisar los resultados de muchos ensayos sobre el tratamiento del cáncer de mama es que los regímenes de hormonoterapia y de quimioterapia por lo general ofrecen el mismo beneficio proporcional a las mujeres, sin importar el estado de los ganglios linfáticos axilares. La selección de la terapia se debe basar, en el conocimiento del riesgo particular de recaída equilibrado con los riesgos del tratamiento adyuvante a corto y largo plazos. Este enfoque debe permitir que los clínicos ayuden a las mujeres a determinar si los beneficios esperados de un tratamiento son razonables en su situación particular. Las opciones de tratamiento presentadas más adelante deben modificarse de acuerdo con las características de la paciente y el tumor.

Opciones de Tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares negativos	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
Grupo de pacientes			
Premenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo, ablación ovárica, análogo de la GnRH*	Quimioterapia y tamoxifeno, quimioterapia y ablación o análogo de la GnRH*, quimioterapia con tamoxifeno y ablación ovárica o GnRH*, más ablación ovárica sola o con tamoxifeno o GnRH solo o con tamoxifeno
Premenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	—	—	Quimioterapia
Posmenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo
Posmenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	—	—	Quimioterapia
>70 años	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno solo, tamoxifeno y quimioterapia	Tamoxifeno; considerar quimioterapia si RE- negativo o RP-negativo
<i>* Esta opción de tratamiento está en evaluación clínica.</i>			

Opciones de tratamiento para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos	Tratamientos
Grupo de pacientes	
Premenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Quimioterapia y tamoxifeno, quimioterapia con ablación ovárica/análogo de la GnRH, quimioterapia con tamoxifeno y ablación ovárica/análogo de la GnRH*, ablación ovárica solo o con tamoxifeno GnRH solo o con tamoxifeno
Premenopáusica, RE-negativo o RP- negativo	Quimioterapia
Posmenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo
Posmenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	Quimioterapia
>70 años	Tamoxifeno solo, considerar quimioterapia si receptores negativos
<i>* Nota: Esta opción de tratamiento está en evaluación clínica.</i>	

Cáncer de Mama en Estadio IIIB, Inoperable IIIC, IV, Recurrente y Metastásico

Cáncer de Mama en Estadio IIIB O IIIC Inoperable o Inflamatorio

La administración de terapia multimodal con intento curativo es el tratamiento estándar para las pacientes con enfermedad en estadio clínico IIIB. Una serie retrospectiva indica que aproximadamente 32% de los pacientes con implicación del ganglio supraclavicular ipsilateral y sin prueba de enfermedad metastásica distante (pN3c) pueden tener (DFS) prolongada a los 10 años bajo terapia de modalidad combinada.⁹⁷ Aún cuando estos resultados no han sido duplicados en otras series, este resultado indica que tales pacientes deben ser tratados con la misma intención.

La cirugía inicial suele limitarse a una biopsia para permitir la determinación histológica, los índices del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP), y la sobreexpresión del receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2/neu). El tratamiento inicial con quimioterapia con base en antraciclina o la terapia con base en taxano es la norma.^{98, 99} Para las pacientes que responden a la quimioterapia neoadyuvante, la terapia local podría consistir en mastectomía total con disección de los ganglios linfáticos axilares seguida de radioterapia postoperatoria a la pared torácica y a los linfáticos regionales. La terapia preservadora del seno puede considerarse una posibilidad en las pacientes que responden bien parcial o completamente a la quimioterapia neoadyuvante.⁹⁹ La terapia sistémica posterior puede consistir en más cursos de quimioterapia. La hormonoterapia debe administrarse a las pacientes cuyos tumores tienen receptores estrogénicos positivos o de estado desconocido. Todas las pacientes deben considerarse candidatas para participar en ensayos clínicos para evaluar la manera más apropiada de administrar los diferentes componentes de enfoques multimodales.

Cáncer del Seno (Mama) en Estadio IV, Recurrente y Metastásico

A menudo, el cáncer recurrente del seno responde a terapia a pesar de que el tratamiento rara vez cura en este estadio de la enfermedad. Sin embargo, las pacientes con recaídas ubicadas en la pared torácica y el seno pueden sobrevivir a largo plazo con el empleo de la terapia apropiada. Antes de tratar el cáncer recurrente o metastásico, se debe realizar otra vez la clasificación para evaluar la diseminación de la enfermedad. La documentación citológica o histológica de la enfermedad recurrente o metastásica debe obtenerse cuando sea posible. Al seleccionar la terapia se debe tomar en cuenta el estado de los (RE) y de (RP) así como la positividad del HER2/neu al presentarse la recurrencia y el tratamiento aplicado previamente, si se conoce. Los índices de RE pueden cambiar en el momento de la recurrencia. En un estudio pequeño, 36% de los tumores con receptor de estrógeno positivo arrojaron resultados negativos en especímenes aislados de biopsia en el momento de la recurrencia.¹⁰⁰ Las pacientes en este estudio no recibieron tratamiento alguno en el intervalo. Si se desconoce el estado del RE y del RP o si éste es positivo, entonces el sitio o los sitios de recurrencia, el intervalo sin enfermedad, la respuesta al tratamiento anterior y el estado menopáusico de la paciente serán útiles en la selección de la quimioterapia o de la terapia hormonal.¹⁰¹

Cáncer de Mama Locorregional Recurrente

Las pacientes con recurrencia locorregional en el seno pueden sobrevivir a largo plazo con la terapia apropiada. Un ensayo clínico indicó que entre 10% y 20% de las pacientes tendrán enfermedad recurrente localmente en el seno entre 1 y 9 años después de la cirugía de preservación, acompañada de radioterapia.¹⁰² Solamente entre 9% y 25% de las pacientes que se sometieron a cirugía preservadora del seno más radioterapia tendrán metástasis distantes o enfermedad local extensa que impida la mastectomía al momento de la recurrencia.^{103, 104} Debe pensarse en que las pacientes con recurrencia locorregional reciban más tratamiento local, como una mastectomía por ejemplo. En una serie, la tasa estadística de recaída a los 5 años de las pacientes que recibieron tratamiento para la recurrencia infiltrante después de la preservación del seno y la radioterapia inicial fue de 52%.¹⁰⁵

La recurrencia local en la pared torácica después de una mastectomía, suele ser precursora de una propagación amplia de la enfermedad pero, en un subconjunto de pacientes, puede ser el único sitio de recurrencia. Para las pacientes que integran este subconjunto, la cirugía o la radioterapia pueden ser curativas.^{106, 107} Las pacientes que presentan una recurrencia a la pared torácica menor de 3 cm, recurrencia ganglionar mamaria interna y axilar (no supraclavicular, lo cual tiene una supervivencia más precaria), y un intervalo sin enfermedad mayor de 2 años antes de la resección, tienen la mejor posibilidad de supervivencia prolongada.¹⁰⁷ La tasa de DFS en una serie de pacientes en esta situación fue de un 25% a los 5 años, y de 15% a los 10 años.¹⁰⁸ La tasa de control local y regional fue de 57% a 10 años. Debe pensarse en administrar terapia sistémica a las pacientes que tienen recaídas locorregionales debido al alto riesgo de metástasis posterior.¹⁰⁹ No hay estudios aleatorios controlados disponibles para guiar la atención de la paciente en esta situación.

Enfermedad en estadio IV o metastásica

Enfermedad Sistémica

El tratamiento de la enfermedad sistémica tiene fines paliativos. El tratamiento tiene por objeto mejorar la calidad de vida y prolongarla. Aunque la supervivencia mediana observada ha sido de 18 a 24 meses,¹¹⁰ algunas pacientes pueden vivir mucho tiempo. De las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica en una sola institución entre 1973 y 1982, 263 pacientes, o sea 16,6%, lograron respuestas completas. De esas, 49 pacientes, o 3,1% del grupo total, permanecieron en remisión completa por más de 5 años y 26 pacientes, 1,5%, todavía estaban en remisión completa a los 16 años.¹¹¹ [Grado de comprobación: 3iiDii]

El tratamiento para el cáncer metastásico de la mama suele comprender la hormonoterapia, la quimioterapia o ambas, con trastuzumab (Herceptina) o sin ella. La radioterapia, la cirugía o ambas están indicadas para las pacientes con metástasis sintomática limitada. Debe tomarse en consideración la posibilidad de que todas las pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico participen en los ensayos clínicos en curso.

Cirugía

La cirugía podría estar indicada para pacientes selectas como, por ejemplo, las pacientes que necesitan una mastectomía para tratar lesiones fungosas y dolorosas del seno, metástasis vertebral o del parénquima cerebral con compresión de la columna vertebral, metástasis pulmonares aisladas, fracturas patológicas o inminentes, y efusiones pericárdicas o pleurales.

Radioterapia

La radioterapia tiene una función principal en la paliación de la metástasis sintomática localizada. Se suele indicar para la metástasis ósea dolorosa, la metástasis inextirpable del sistema nervioso central (por ejemplo, cerebral, meníngea, y vertebral), la obstrucción bronquial y las lesiones de la pared torácica o lesiones fungosas o dolorosas del seno. La radioterapia debe administrarse también después de la cirugía para descompresión de metástasis intracraneales o vertebrales y después de la fijación de fracturas patológicas. Algunos ensayos clínicos están investigando cuál es el mejor programa de fraccionamiento de la dosis de radiación. El estroncio 89, un radionúclido administrado sistémicamente, puede ofrecer paliación de la metástasis ósea difusa.

FISIOLOGIA DE LA HEMOSTASIA

La acción quirúrgica, dado que necesariamente secciona y lesiona los tejidos orgánicos, produce soluciones de continuidad en el sistema vascular, unas veces a nivel de la macrocirculación y siempre en la microcirculación (arteriolas, capilares y vénulas).

La consecuencia es la hemorragia operatoria, es decir, el flujo de la sangre fuera del sistema vascular, sea arterial o venoso, y los fenómenos generales consiguientes a esas hemorragias, cuando sobrepasan cierto límite sin ser controladas, son ya conocidos: hipovolemia e hipoperfusión de los tejidos que puede llegar hasta el estado de choque.

De estas consideraciones iniciales se deduce la gran importancia que tiene para el cirujano el conocimiento preciso de la hemostasia en sentido muy amplio, es decir, del conjunto de procesos biológicos y de procedimientos técnicos quirúrgicos que sirven para detener y controlar la hemorragia.

La hemostasia puede ser considerada en su aspecto espontáneo o natural o bien desde el punto de vista de la técnica quirúrgica.

La hemostasia espontánea o natural puede ser definida como el conjunto de procesos biológicos, precisamente integrados, cuya finalidad es conseguir que la sangre se mantenga dentro del sistema vascular (hemostasia natural estática), obturando las soluciones de continuidad que se produzcan en los vasos (hemostasia natural correctora). La hemostasia quirúrgica agrupa todos los procedimientos técnicos que el cirujano emplea para controlar la hemorragia que se produce accidentalmente o durante el acto operatorio.

En toda intervención quirúrgica para dominar la hemorragia son precisas las dos formas de hemostasia, ya que mientras las técnicas de la hemostasia quirúrgica (ligaduras, coagulación térmica, presión mantenida, etc.) cierran los vasos macroscópicos, la hemostasia natural o espontánea detiene, de modo preferente, la hemorragia que se produce en la extensísima microcirculación lesionada en el campo operatorio.

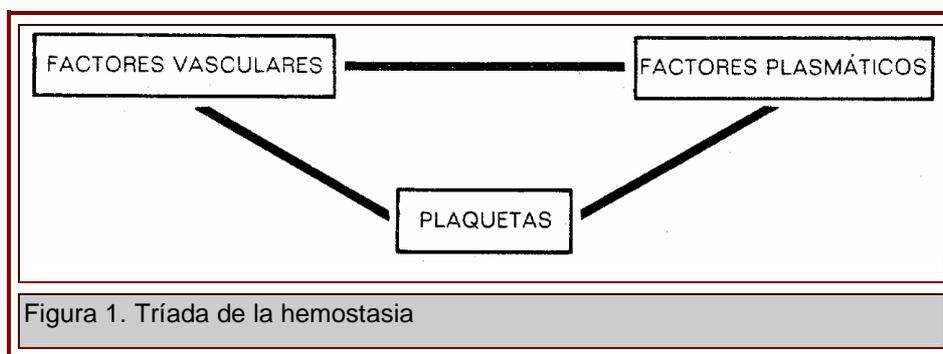
La hemostasia natural tiende a conseguir la formación de un coágulo resistente que cierre la solución de continuidad y detenga la salida de la sangre. La hemostasia efectiva depende de unas complejas interacciones entre:

- pared vascular
- plaquetas
- proteínas plasmáticas implicadas en la coagulación (factores plasmáticos)

Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente tres fases:

- a. Fase vascular
- b. Fase plaquetaria
- c. Fase de la coagulación plasmática

Si bien esta distinción sirve a los propósitos de la comprensión y exposición didáctica, todo el proceso debe ser considerado como una serie de secuencias íntimamente relacionadas e integradas, constituyendo la tríada de la hemostasia (figura 1).



A esto se añade un complejo sistema de inhibidores fisiológicos y mecanismos de control que permiten delimitar cualquier activación excesiva o inadecuada del proceso hemostático.

Fase Vascular

Producida la solución de continuidad en la pared de un vaso, se inicia rápidamente (en décimas de segundo) una respuesta vasoconstrictora, debida en parte a reflejos nerviosos locales (axónicos) y espinales, y también a la acción de ciertas aminas vasoactivas liberadas por la acción traumática, entre ellas la serotonina.

Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia: por una parte disminuya la pérdida de sangre, gracias al cierre del vaso lesionado y por otra inicia la segunda

fase, plaquetaria, facilitando la adhesión de las plaquetas. En esta acción facilitadora influye, probablemente, una alteración en la carga eléctrica de la íntima (haciéndola positiva) y también la exposición de las fibras colágenas de la pared vascular lesionada, denudada de su endotelio.

Las conexiones entre la fase vascular y la plaquetaria se acentúan si recordamos que las plaquetas poseen también una función protectora del endotelio, caso por medio de su incorporación al citoplasma de las células endoteliales; precisamente en los estados trombopénicos se suelen presentar lesiones endoteliales. Existe una unidad funcional endotelioplaquetaria que relaciona íntimamente las dos primeras fases de la hemostasia.

Por otro lado, la síntesis de la sustancia intercelular del endotelio, precisa de la vitamina C, lo que explica las manifestaciones purpúricas del escorbuto.

Fase Plaquetaria

En esta fase se realiza la constitución del trombo o clavo plaquetario ("cabeza blanca" del trombo definitivo), al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la tercera fase de la coagulación plasmática.

Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre circulante (un tercio del tamaño de los hematíes) de forma discoide y sin núcleo. Son producidas por la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea y acaso también de los situados en el pulmón. Los megacariocitos son las células más grandes de la médula ósea. Derivan de la célula madre pluripotencial que, bajo el influjo de hormonas trombopoyéticas o "trombopoyetinas", son inducidas en la línea megacariocítica.

El megacariocito es la única célula de la médula ósea que tiene capacidad de reproducir su DNA sin sufrir división celular (endocitosis). Se ha estimado que un megacariocito da lugar a 1.000 plaquetas. La secuencia madurativa dura cuatro a cinco días.

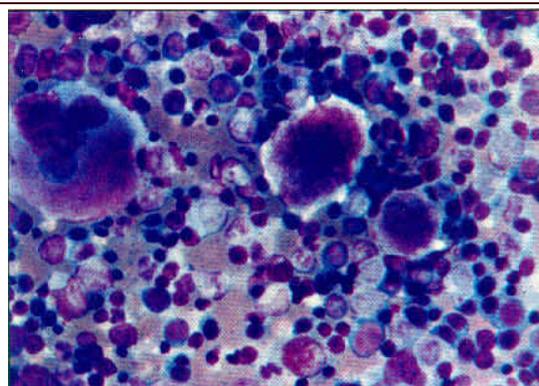


Figura 2. Megacariocitos en médula ósea.

Siendo las plaquetas de forma aproximadamente esférica, su diámetro varía entre 2 y 4 micras, con 7 a 8 micras cúbicas de volumen.

Su membrana protoplásmica, de estructura lipoproteica, con un espesor aproximado de 20 a 30 milimicras, es rica en la enzima ATP-asa (adenosintrifosfatasa). Alrededor de esta membrana se dispone una "atmósfera plasmática periplaquetaria" rica en factores de la coagulación.

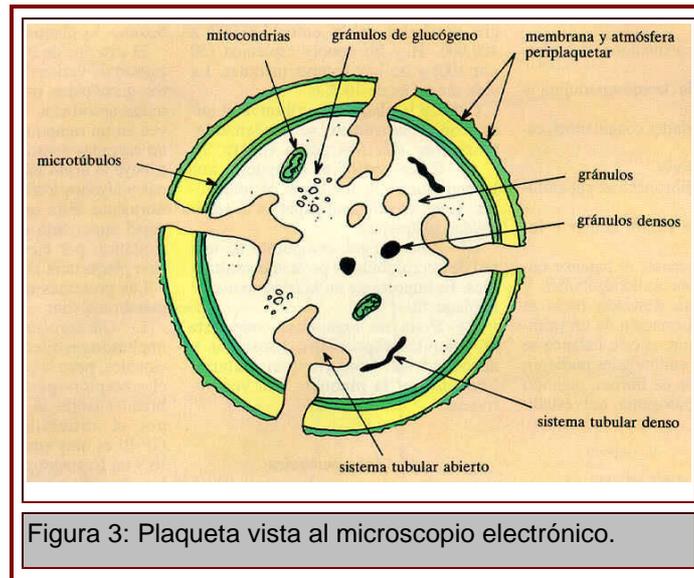


Figura 3: Plaqueta vista al microscopio electrónico.

La cantidad normal de plaquetas oscila entre 150.000 y 300.000 por mm^3 . Se encuentran acumuladas en el bazo y en el pulmón y son destruidas en el sistema reticuloendotelial (hígado y bazo). No se encuentran plaquetas en la linfa del conducto torácico. La vida media de las plaquetas oscila entre 9 y 11 días.

Las funciones de las plaquetas en la fase plaquetaria trascienden de este estadio para aportar mecanismos importantes tanto a la primera fase, vascular, como a la siguiente, plasmática. Por estas razones, las actividades funcionales de las plaquetas han sido divididas en (Tabla 1):

- a. Funciones dinámicas, correspondientes a la adhesividad y a la agregación plaquetaria, la metamorfosis viscosa, la función trombotinámica y la función retráctil.
- b. Funciones plasmáticas, cumplidas mediante la liberación de factores para la tercera fase (coagulación) e incluso para la primera fase (serotonina con acción vasoconstrictora).

Tabla 1. Funciones Plaquetarias

1. Funciones dinámicas	Adhesividad Agregación Metamorfosis viscosa Función trombodinámica Función retráctil
2. Funciones plasmáticas	Liberación de factor plaquetario 3 Liberación de factor 2 (acelerador de la trombina) Liberación de factor 4 (factor antiheparina)

Funciones Dinámicas

El acontecimiento inicial de la hemostasia es la adherencia de las plaquetas a las fibras de colágeno (especialmente el colágeno de tipo III) y a otras materias fibrilares del subendotelio. La adhesión requiere que la plaqueta forme una unión estable con la superficie del vaso, y esto se hace a través de la participación de al menos dos cofactores: el factor de von Willebrand (sintetizado por las células endoteliales de la pared vascular) y la fibroconectina (sintetizado por el subendotelio vascular). Esta unión es dependiente de la activación plaquetaria y está mediatizada por la presencia de Ca^{++} . Las plaquetas forman al principio una monocapa.

Antes de la adherencia y, sobre todo, después, se desarrolla otro fenómeno plaquetario denominado agregación, en virtud del cual se adhieren entre sí, formando el trombo blanco. Tras la agregación reversible tiene lugar la agregación irreversible y la metamorfosis viscosa, proceso durante el cual las plaquetas agregadas pierden sus gránulos, emiten pseudópodos y se transforman en una masa viscosa sin contornos individuales, por lisis de sus membranas. La fase de agregación reversible puede anularse sustituyendo el calcio mediante la adición de sustancias decalcificantes como el citrato y el oxalato.

El trombo blanco constituido, obturando la solución de continuidad, es la respuesta primaria o provisional en el mecanismo de la hemostasia espontánea o natural. Su duración suele ser de tres a cuatro horas, hasta que se produce su lisis.

Funciones Plasmáticas

Para su intervención en la tercera fase, las plaquetas disponen de los siguientes factores:

Factor 1	Similar al factor V de la coagulación.
Factor 2	Dotado de actividad fibrinoplástica, acelera la conversión del fibrinógeno en fibrina.
Factor 3	Es el factor plaquetario más importante para la coagulación. Está constituido por una fosfolipoproteína y acelera la formación de la tromboquinasa o tromboplastina.

Factor 4	Se trata de una antiheparina que neutraliza a ésta y a sustancias con efecto heparínico como el dextrano.
Trombastenina	Proteína contráctil que interviene en la retracción del coágulo.

Los coágulos preparados a partir de plasma sin plaquetas se contraen en menor grado que los normales (plasma con plaquetas). La retracción del coágulo producida por la acción plaquetaria se estima que corresponde a un 50%. Esta proteína contráctil responsable de esta actividad plaquetaria es parecida a la actinmiosina del músculo y para su acción requiere la presencia de calcio, glucosa, ATP y un cofactor no determinado.

La función tromboelastográfica de las plaquetas es muy importante para la estructuración definitiva del coágulo de fibrina (sinéresis) transformando las fibras largas y gruesas en otras finas y cortas en disposición tridimensional. El trazado del aparato tromboelastográfico, aumentando la separación de las líneas de su trazado (de 20 mm en ausencia de plaquetas a 60 mm en su presencia) hace objetiva esta función tromboelastográfica.

Fase de la Coagulación Plasmática

En este estadio del proceso de la hemostasia se distinguen, a su vez, dos periodos: primero, la formación del coágulo y después su lisis. El resultado es que una proteína soluble en el plasma, el fibrinógeno, se convierte en una proteína insoluble, la fibrina. Esta reacción es catalizada por una enzima, la trombina. Esta no está presente en el plasma o la sangre circulante, pero sí su precursor inerte, la protrombina.

La hipótesis de "cascada" introdujo el concepto de que los factores de coagulación existirían de una forma "inactiva" o procoagulante, y de una forma "activa". La forma activa de un factor activaría específicamente el siguiente de una forma secuencial, dando lugar a la llamada "cascada". El proceso de activación para la mayoría de los factores se lleva a cabo por la "división" de una pequeña parte de la forma inactiva.

La mayoría de los factores activados son serina-proteasas, las cuales son una familia de enzimas proteolíticas con una serina en su centro activo. Los factores serina-proteasa tienen un alto grado de especificidad en el sustrato. Son excepciones el factor V, el factor VIII y el fibrinógeno.

En el siguiente esquema (figura 4), muy simplificado, se encuentra una primera introducción a las secuencias de la coagulación plasmática; en él se distinguen tres estadios:

- En el primero se alcanza la formación de la tromboquinasa o tromboelastina.
- En el segundo la formación de la trombina.
- En el tercero la transformación del fibrinógeno en fibrina.

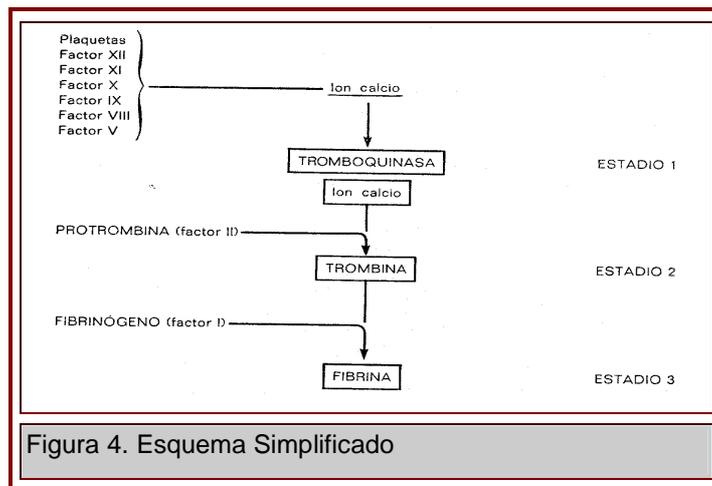


Figura 4. Esquema Simplificado

La trombina, una enzima proteolítica, es pues el factor clave en el proceso que se inicia en la fase anterior a la agregación plaquetaria, comienza la formación de la fibrina e incluso, activa la fibrinasa (factor XIII), enzima que actuando dentro de la molécula de fibrina ya formada, consigue una estructura más resistente.

Si se pretende utilizar la moderna terminología, conviene que comparemos ésta con las denominaciones clásicas (Tabla 2).

Tabla 2: Terminología de los Factores de la Coagulación		
NÚMERO ROMANO	NOMBRE	SINÓNIMO
I	Fibrinógeno	
II	Protrombina	
III	Tromboplastina	Tromboquinasa
IV	Calcio	
V	Proacelerina	Factor lábil, globulina acelerada (Ac-G)
VI	Igual que el factor V (este término se utiliza generalmente)	
VII	Proconvertina	Factor estable, acelerador de la conversión de la protrombina del suero (SPCA)
VIII	Globulina antihemofílica (AHG)	Factor antihemofílico A
IX	Componente de la tromboplastina del plasma (PTC)	Factor Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prover	Autoprotrombina C
XI	Antecedente de la tromboplastina del	Factor antihemofílico C

	plasma (PTA)	
XII	Factor Hageman	Factor contacto, factor cristal ("glass factor")
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Fibrinasa, factor Laki-Lorand

Clásicamente, se dice que la activación de la protrombina se podía hacer por dos vías o sistemas: sistema intrínseco y sistema extrínseco. Veamos las diferencias.

Los términos intrínseco y extrínseco se refieren a la formación del coágulo dentro o fuera del sistema vascular. El sistema intrínseco es relativamente lento, y el extrínseco, más rápido.

En ambos, la vía final es la conversión de protrombina en trombina, enzima activa que actúa sobre el fibrinógeno como sustrato.

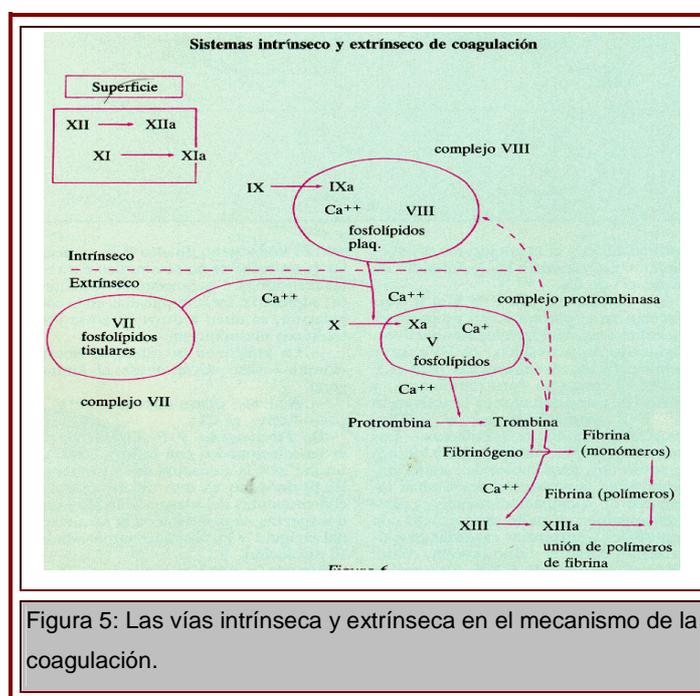


Figura 5: Las vías intrínseca y extrínseca en el mecanismo de la coagulación.

Por definición, la activación intrínseca supone que la sangre no ha salido fuera de los vasos poniéndose en contacto con los tejidos perivasculares. El contacto anómalo de la sangre se produce dentro de los vasos (placas de ateroma en una arteria, prótesis vasculares), o con sangre extraída de los vasos y depositada en un tubo de cristal (superficie humedecible en contraste con el carácter no humedecible del endotelio normal).

Este contacto anómalo inicia la vía intrínseca de la transformación de protrombina en trombina (cada molécula de protrombina se escinde en dos de trombina), mediante la activación del factor XII (factor Hageman).

La activación extrínseca se produce cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos perivasculares lesionados y material procedente de estos tejidos penetra en la circulación (tromboplastina de los tejidos).

Esta vía comienza con la activación del factor VII por la tromboplastina de los tejidos en presencia de calcio, con lo que se evitan los cuatro primeros pasos de la coagulación cuando ésta se hace por medio de la activación extrínseca.

La distinción entre las dos vías de coagulación parece un poco arbitraria. Se ha comprobado que el factor VII se puede activar por el factor XIIa y por el IXa. A su vez, el factor tisular, el factor VIIa y el factor Xa, pueden activar al factor IX. El factor tisular funciona como un cofactor en la activación (figura 6).

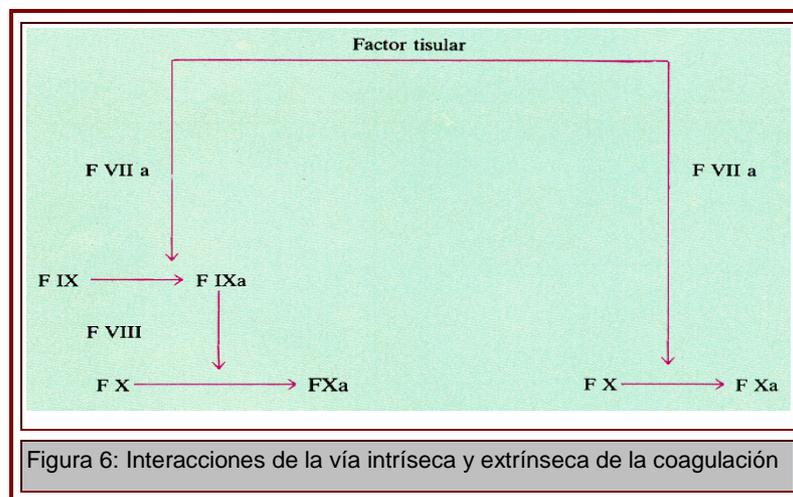


Figura 6: Interacciones de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación

La conversión del fibrinógeno (factor I) en fibrina es una reacción compleja: la trombina divide la molécula de fibrinógeno a nivel de unos enlaces específicos (de arginina-glicina) liberando dos péptidos (fibrinopéptidos A y B), siendo uno de éstos una sustancia vasoactiva. La molécula proteica que resulta de esta escisión se polimeriza para formar largos agregados moleculares unidos por enlaces de hidrógeno.

En una primera fase, la fibrina formada es soluble en urea puesto que esta sustancia es capaz de romper los enlaces de hidrógeno; por esta razón se denomina fibrina soluble. En una segunda fase, mediante la actividad del factor XIII, llamado también fibrinasa (figura 5), que es activado a su vez por la trombina, se producen dentro de la molécula de fibrina enlaces covalentes de disulfuro, con lo que se consigue una mayor estabilidad de su estructura: es la fibrina insoluble. Los pacientes con déficit de fibrinasa pueden sufrir hemorragias postoperatorias y presentar dificultades en la cicatrización de sus heridas.

Factores de Coagulación

Han sido reconocidas doce proteínas (tabla 3). Divididas en varios grupos funcionales:

- Vitamina K dependientes (factor IX, factor X, factor II y factor VII)
- Cofactores (factor V y factor VIII)
- Activación del sistema "contacto"
- Fibrinógeno y factor XIII (relacionados con la fibrina)

GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN	LUGAR DE SÍNTESIS
Factores vitamina K dependientes	II	Hígado (hepatocito)
	VII	Hígado (hepaHemorragia. Hemostasia. Coagulación sanguínea. Trasfusiones.ito)
	IX	Hígado (hepatocito)
	X	Hígado (hepatocito)
Cofactores	V	Hígado, plaqueta, células endoteliales
	VIII: C	Células endoteliales
Activadores del sistema de contacto	XI	Hígado (?)
	XII	Hígado (?)
	Prekalicreína	Hígado (?)
	Kininógeno	Hígado (?)
Fibrino-formación	Fibrinógeno	Hígado (hepatocito)
	XIII	Hígado, plaquetas(?)

Factores vitamina K dependientes

La activación de estos factores depende de un adecuado suplemento de vitamina K, la cual viene de la dieta y, una pequeña proporción, de la síntesis bacteriana en el tracto gastrointestinal. Los factores X, IX, II y VII sintetizados en ausencia de esta vitamina, son los llamados PIVKAS (proteínas inducidas por ausencia o antagonistas de la vitamina K); estas proteínas son inactivas y, para ser biológicamente activas, necesitan la "carboxilación" de los ácidos glutámicos residuales. La carboxilación ocurre en la posición α , conduciendo al ácido α -carboxil glutámico. Los antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos) inhiben esta carboxilación y el resultado es un impedimento en la unión a los fosfolípidos en presencia de Ca.

Cofactores

El factor V y el factor VIII circulan en el plasma como precursores de cofactores, biológicamente inactivos. Siguiendo la activación, el factor V activado sirve como cofactor no

enzimático para el factor X activado en el complejo "protrombinasa" y el factor VIII, como cofactor en la activación del factor X mediatizada por el factor IX activado.

Activadores de "contacto"

Los factores XII, XI, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, están implicados en la activación del sistema intrínseco de coagulación cuando el plasma sanguíneo se pone en contacto con superficies o sustancias cargadas negativamente, como el vidrio, kaolín, celite, ácido elágico, etc. El factor XII, XI y precalikreína son zimógenos de serina-proteasas. El cininógeno de alto peso molecular es un cofactor no enzimático para estas reacciones. Las reacciones de contacto, además de estar implicadas en la coagulación, se unen a otros sistemas proteolíticos plasmáticos:

- La calicreína es capaz de liberar "cininas" vasoactivas desde el cininógeno.
- Activa el plasminógeno.
- Activa el C1.

Fibrinógeno y factor XIII

Ambos están relacionados con la formación de fibrina, por la actuación de la trombina. El fibrinógeno es uno de los mayores constituyentes del plasma. Circula entre dos fuerzas, la trombina en la formación del coágulo y la plasmina implicada en su disolución.

Cuando la trombina actúa enzimáticamente sobre él, "divide" una pequeña "pieza", el llamado fibrinopéptido A y, posteriormente, el fibrinopéptido B. Esto conduce a monómeros de fibrina que inmediatamente se unen formando "polímero". Esa unión se hace más activa bajo la acción del factor XIII, estabilizando el coágulo.

Control de los mecanismos de coagulación

Frente al mecanismo hemostático natural siempre presto a dispararse para producir el coágulo, se dispone otro mecanismo complejo de función inhibitoria o anticoagulante; entre ambos se procura alcanzar el equilibrio dinámico de la homeostasis sanguínea. Acción coagulante y anticoagulante se superponen en un proceso continuo que procura mantener la sangre dentro de los vasos al tiempo que asegura la permeabilidad de su luz.

Los mecanismos que actúan como inhibidores de la coagulación intravascular son varios:

- Uno de ellos es el flujo sanguíneo, que arrastra fuera del lugar de la formación del trombo sustancias procoagulantes.
- El sistema reticuloendotelial, en cuanto que elimina de la sangre circulante los factores activados de la coagulación (en el hígado, bazo y pulmón).
- Los anticoagulantes naturales conocidos como antitrombinas; han sido descritas hasta seis variedades, pero las más importantes son: la antitrombina I, que es la fibrina formada actuando como una esponja que absorbe la trombina; la antitrombina II, o cofactor de la

heparina, factor plasmático necesario para la acción antitrombínica de la heparina; la antitrombina III, que lleva a cabo la neutralización de la trombina en el suero normal.

- El sistema fibrinolítico. Siendo éste el más importante componente del complejo inhibidor, conviene que le dediquemos una mayor atención.

El sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico está constituido por el plasminógeno, una pro-enzima inactiva, y aquellas sustancias que lo convierten en una forma activa, la plasmina o fibrinolisisina, una enzima proteolítica responsable de la lisis de la fibrina.

Aunque el sistema fibrinolítico es el responsable de la disolución del coágulo, sus componentes también influyen en otros procesos biológicos como la ovulación, implantañión embrionaria, activación del SMF, neoplasias, reparación de tejidos y neovascularización.

El esquema de este sistema fibrinolítico se puede representar así (figura 7).

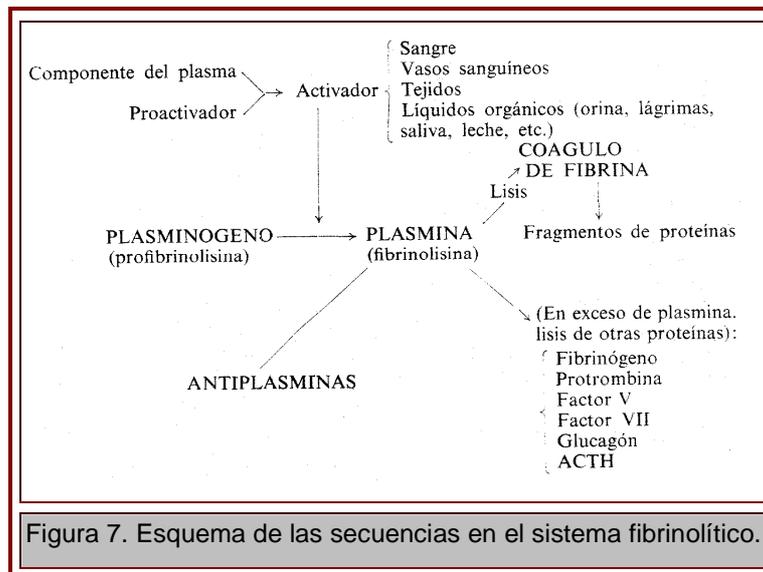


Figura 7. Esquema de las secuencias en el sistema fibrinolítico.

El plasminógeno es una proteína plasmática, pero también está presente en muchos fluidos del organismo. El lugar de síntesis es el hígado. Se convierte en plasmina por la acción de enzimas específicos llamados "activadores del plasminógeno".

Los activadores naturales del plasminógeno pueden proceder de los líquidos orgánicos, de los tejidos (activadores hísticos) o de la sangre. En estos casos se trata de proactivadores que, a su vez, son activados por otras sustancias casi siempre de origen bacteriano (estreptoquinasas, por ejemplo).

Algunos tejidos son especialmente ricos en activadores como el pulmón, cuya manipulación quirúrgica excesiva puede llegar a liberar grandes cantidades de estas sustancias

potenciadoras del plasminógeno; esto explicaría la relativa frecuencia de las hemorragias postoperatorias por fibrinólisis, en la cirugía pulmonar.

En la orina se contienen también grandes cantidades de un activador muy potente al que se ha denominado uroquinasa: las hemorragias postoperatorias tras una resección transuretral de la próstata pueden ser debidas a la presencia de esta uroquinasa en la orina.

Por el contrario, el hígado contiene pocos activadores, por lo que se estima que el aumento de la actividad fibrinolítica después de una exéresis hepática sería la consecuencia de un fracaso en el mecanismo normal de eliminación por el tejido hepático de los activadores del plasminógeno.

El activador intravascular se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos, siendo las paredes venosas más ricas que las arteriales. Este hallazgo podría explicar por qué las venas se recanalizan y las arterias no. Los traumatismos vasculares reducen localmente la cantidad de activador, lo que favorecería la persistencia de las trombosis en estas zonas.

Las sustancias de procedencia bacteriana capaces de transformar los proactivadores sanguíneos en activadores completos son, fundamentalmente, la estreptoquinasa, producida por el estreptococo hemolítico y la estafiloquinasa, formada a partir del estafilococo coagulasa positivo.

A su vez, las plasminas formadas son controladas por antiplasminas naturales, que se encuentran dentro de las fracciones $\alpha -2$ y $\alpha -1$ de las globulinas. Entre los inhibidores farmacológicos de las plasminas se encuentra el ácido epsilon-aminocaproico y el trasylol, inhibidor de la calicreína.

La relación entre el sistema de la coagulación plasmática y el sistema fibrinolítico, buscando el equilibrio dinámico de la homeostasis sanguínea, lejos tanto de la hemorragia como de la trombosis, puede ser representada con el esquema de la figura 8.

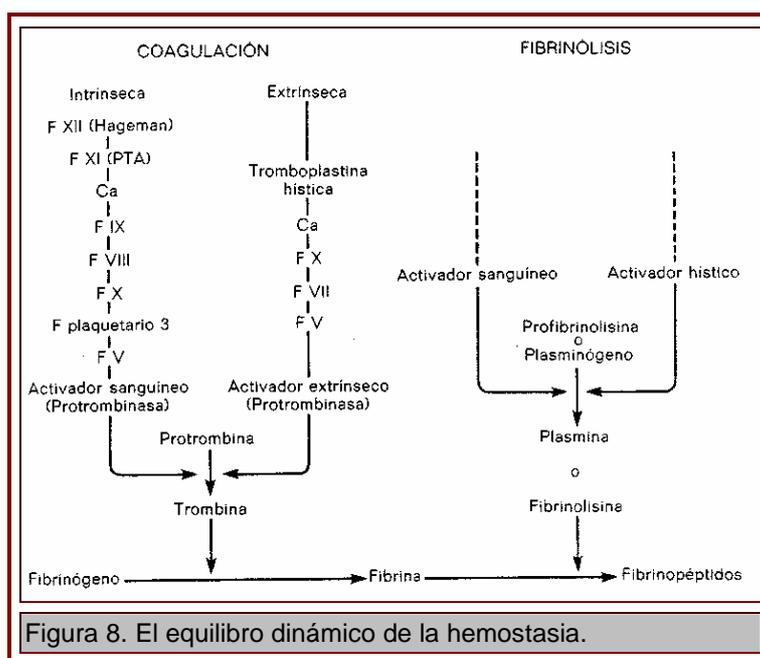


Figura 8. El equilibrio dinámico de la hemostasia.

La hemostasis envuelve una compleja interacción entre proteínas plasmáticas, células sanguíneas y las cascadas de coagulación y fibrinólisis. La cascada de coagulación depende de un gran número de elementos, que incluyen enzimas, cofactores y otras proteínas. Un paso fundamental en la cascada de coagulación involucra la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina en la presencia de iones de calcio (Ca^{2+}). Los monómeros de fibrina se polimerizan en largas fibras que son estabilizadas por el factor XIII activado. El coágulo resultante actúa como un hemostático primario y provee una matriz rica en componentes para favorecer la cicatrización.

SELLO DE FIBRINA

En 1909 Bergel et al.¹³⁰ produjo un sello en la pared de un vasosanguíneo a partir de un polvo de fibrina, posterior a ello Tidricks en 1943¹³⁹ observó que mejoraba la viabilidad de injertos en heridas crónicas y quemaduras con la aplicación de trombina. Cronkite et al. usó en 1944¹³¹ una mezcla de fibrinógeno y trombina como un adhesivo tisular en injertos dérmicos.

Matros et al. en 1972¹³² empleó crioprecipitados autólogos y trombina para anastomosar nervios digitales en humanos. Spangler et al.¹³³ utilizó en 1976 sellos de fibrina en cirugía cardíaca y en 1979 el sello de fibrina se introdujo en cirugías de otorrinolaringológicas por Staindl¹³⁴

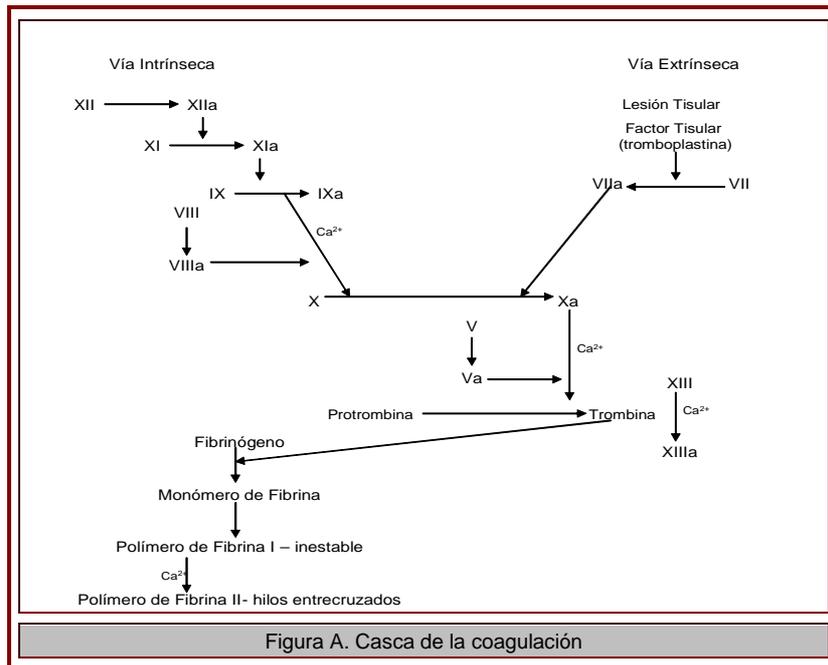
Jakob et al.¹³⁵ usó el sello de fibrina en lesiones hepáticas y Keller et al.¹³⁶ reparó una lesión de vasos femorales por astillas óseas de hueso en perro aplicando fibrina.

Existe un amplio espectro de procedimientos quirúrgicos que usan sello de fibrina a continuación se mencionan algunos:

Mecanismo de Acción del Sello de Fibrina

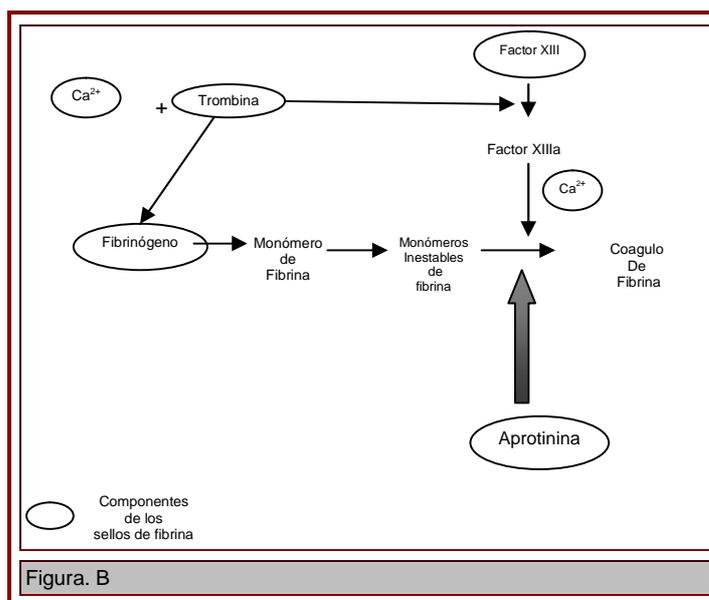
Esencialmente simula las fases finales de la cascada de coagulación (Fig A). Comercialmente se encuentran presentados en dos soluciones, fibrinógeno y trombina, que son aplicados en el lecho quirúrgico. En presencia de iones de calcio, la trombina se adhiere a las cadenas de fibrinógeno para formar monómeros de fibrina, que pueden polimerizarse para formar un coágulo fisiológico^{137, 122, 138}. Este coágulo inducido por los sellantes es degradado fisiológicamente por fibrinólisis natural.

Unas horas posteriores a la adhesión tisular existe una proliferación de fibroblastos, infiltración de granulocitos, formación de tejido de granulación y la subsecuente proliferación de fibras de colágeno. Después de la segunda semana, la organización del coágulo se completa.



El uso de sellos de fibrina no solo se aplica en la reducción de sangrados posoperatorios, sino también en la reducción de otros fluidos (p ej. Bilis) o fugas de aire por fístulas aéreas. También se ha empleado exitosamente en el manejo de sangrado de órganos como el hígado y pulmón que a veces resultan difíciles de cohibir mediante el uso de suturas.

El valor del uso de los sellos de fibrina cae en su acción que simula las etapas tempranas de la cascada de coagulación y cicatrización de heridas (fig B).



Usos del Sello de Fibrina en Cirugía

Desde hace algunos años el uso de sellos de fibrina ha sido ampliamente usado en numerosos procedimientos quirúrgicos. Las indicaciones para su uso son la hemostasis y sello tisular.

Hemostasis

En cirugía cardiovascular, se ha usado para reducir el sangrado posoperatorio, en bypass, colocación de injertos vasculares, sustitución valvular, reparación de defectos del septo. Se ha usado con éxito como agente hemostático en pacientes con alto riesgo de reintervención y a los que se les realiza reesternotomía posterior a cirugía de corazón por sangrado.

Se ha empleado también en procedimientos endoscópicos para el tratamiento de úlceras pépticas, así como en microcirugía y cirugía de mínima invasión.

En ortopedia se ha empleado para reducir el gasto de sangrado posoperatorio en pacientes sometidos a artroplastía total de rodilla.

En pacientes con algún trastorno de la coagulación reduce significativamente las pérdidas hemáticas en cirugía mayor y disminuye la necesidad del empleo de factores concentrados en procedimientos menores como una circunscripción o extracciones dentales.

Sello tisular

Cirugía torácica, se ha aprovechado la propiedad de sellado de la fibrina para la reducción de complicaciones como fugas o fistulas aéreas en procedimientos como pleurodesis/decorticación, resección tumoral, lobectomía o neumonectomía.

En cirugía plástica y reconstructiva, para asegurar la consolidación de injertos dérmicos.

Cirugía hepática y pancreática, se ha empleado en la hemostasia de estos órganos en heridas que nos son fáciles de reparar o hemorragias que no se pueden cohibir mediante el uso de suturas.

Reduce también el riesgo de fístulas al sellar las anastomosis realizadas en estos órganos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de sello de fibrina reduce la cantidad de fluido drenado posterior a la mastectomía y disección axilar en pacientes con cáncer de mama?

¿La aplicación de sello de fibrina podría ayudar al retiro temprano de los drenajes disminuyendo las complicaciones posoperatorias de la mastectomía?

¿El uso de sello de fibrina reduce el tiempo de drenaje del lecho quirúrgico comparado con el grupo control?

JUSTIFICACIÓN ¹²¹

Más de 180,000 mujeres al año son diagnosticadas con cáncer de mama tan solo en los Estados Unidos de Norteamérica, de las cuales aproximadamente la mitad son sometidas a tratamiento quirúrgico que comprende la realización de mastectomía radical modificada con disección axilar. ¹⁻²

La mastectomía y la disección axilar son uno de los procedimientos quirúrgicos que se realiza con mayor frecuencia a nivel mundial y en cirugía oncológica, en estos procedimientos se realizan grandes colgajos de piel y las cadenas ganglionares son removidas. Tienen algunas complicaciones, siendo la más común la acumulación de fluido sero-sanguinolento, produciendo un seroma, que tiene una incidencia que va del 5.8% hasta 53%. ³⁻¹¹

Los seromas no solo pueden llegar a prolongar la estancia intrahospitalaria, aumentan el riesgo de necrosis de los colajos y de infección de la herida quirúrgica, limita la movilidad del hombro y retrasa la cicatrización. ³⁻¹¹

Existen factores que predisponen a la formación y acumulación de una gran cantidad de secreción serosa en el campo quirúrgico posterior a la mastectomía con disección axilar:

1. La interrupción quirúrgica de vías linfáticas y vasculares que proveen una fuente extensa del drenaje del fluido al sitio quirúrgico.
2. La creación de un espacio virtual potencial por la resección del tejido regional, actúa como un reservorio.
3. La creación de grandes colgajos de piel, la manipulación de ellos con tracción, estiramiento y elevación favorece la acumulación de fluido.
4. El uso de electrocauterios favorece la licuefacción de tejido graso.
5. La respuesta inflamatoria por sí sola aumenta el edema tisular y el drenaje seroso al lecho quirúrgico. ^{2-5, 11}

La formación de seromas puede disminuir con el uso de vendajes compresivos, escleroterapia y fijación de los colgajos de piel a planos musculares, pero tienen el inconveniente de que causan dolor. Actualmente está aceptado el drenaje por punción como tratamiento para evacuar el fluido pero también tiene riesgos de infección y persistencia en la acumulación del fluido.^{3, 4, 9,10}

El uso de uno o dos drenajes es común para la evacuación del fluido, pero se ha observado que conllevan algunos riesgos, además de ser una vía para la migración de microorganismos favoreciendo una infección en el sitio de la herida. También se ha observado que drenajes que usan vacío a presiones de 60-250mmHg se asocian con necrosis de colgajos y lesión de nervios periféricos. Los drenajes suelen ser removidos cuando la cantidad de fluido drena menos de 40 ml en 24 hrs., usualmente 7-14 días posterior a la cirugía.³⁻¹¹

Los drenajes requieren vigilancia por personal calificado y generalmente producen molestia al enfermo así como limitación de la movilidad del miembro torácico ipsilateral a la mama amputada, se pueden ocluir por formación de coágulos, obligando a su retiro prematuro y en ocasiones a recolocarlos con el inminente riesgo de infección. Para su retiro es imprescindible una visita oficial a la consulta externa del cirujano.^{1,2}

En cirugía de mama se ha usado el sello de fibrina para prevenir la formación de seromas en mastectomías con disección axilar en modelos animales en 1996 concluyendo que disminuye el riesgo de formación de seromas.

El sello de fibrina es un agente hemostático y adhesivo que juega un rol en la cascada de coagulación. Está conformado por dos componentes; uno de ellos trombina de bovino y el otro fibrinógeno humano obtenido de crioprecipitados. Juega un rol importante en el último paso de la cascada de la coagulación.

OBJETIVOS

- Demostrar que la aplicación de 3 ml de sello de fibrina Beriplast, disminuye la cantidad de flúidos producidos posterior a la mastectomía y disección ganglionar en pacientes con cáncer de mama.
- Demostrar que al aplicar 3 ml de sello de fibrina Beriplast, disminuye el tiempo de drenaje del lecho quirúrgico en pacientes mastectomizadas con disección axilar
- Demostrar que al aplicar 3 ml de sello de fibrina Beriplast favorece el retiro temprano de drenajes en enfermos con cáncer de mama a los que se realice cirugía de mama y disección axilar.
- Demostrar que al aplicar 3 ml de sello de fibrina Beriplast los pacientes reciben su segunda fase de tratamiento (QT y/o RT), en un menor tiempo que el grupo control.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si se debe de aplicar 3 ml de sello de fibrina Beriplast en todos los pacientes que sean sometidos a cirugía de mama por cáncer con disección axilar.

HIPÓTESIS

La aplicación de 3 ml. de sello de fibrina Beriplast reduce la cantidad de fluído producido, así como el tiempo de drenaje del lecho quirúrgico, posterior a la cirugía de mama con disección axilar y reduce el tiempo de retiro de drenajes.

HIPÓTESIS NULA

La aplicación de 3 ml. de sello de fibrina Beriplast no influye en la cantidad de fluído producido posterior a la cirugía de mama con disección axilar ni reduce el tiempo de retiro de drenajes.

DISEÑO DE ESTUDIO Y METODO

Estudio de prospectivo de casos y controles aleatorizado.

Bajo los criterios de inclusión y exclusión señalados, y previa autorización con firma de consentimiento informado, se realizó la asignación aleatorizada de pacientes los cuales se incluyeron en dos grupos de estudio (n=22); el grupo de controles fue al que no se aplicó sello de fibrina Beriplast 3 ml, y al cual no se le aplicó placebo con solución fisiológica ya que aumentaría la cantidad de volumen al momento de registro en el drenaje de esos enfermos y por que la solución fisiológica puede diluir in vivo los factores de coagulación en el lecho quirúrgico, produciendo una mayor cantidad de fluido.

El grupo de casos fue aquel al que se le aplicó 3 ml. de sello de fibrina Beriplast al lecho quirúrgico. Se empleo la misma técnica para la aplicación de sello de fibrina Beriplast siguiendo las indicaciones del fabricante y un cierre inmediato de los colgajos de piel posterior a la aplicación.

Ambos grupos de estudios llevaron un registro documentado de la cantidad de fluido drenado cada 24 hrs la cual se anexo al expediente clínico y del cual se tiene hasta el día del retiro de los drenajes. Se realizó un seguimiento de los pacientes posoperatorio cada 24 horas hasta el día de su egreso hospitalario, al cual se continuó con por lo menos una visitas por semana hasta el día de retiro de los drenajes a la cual acudieron con la hoja de datos en la cual se consigno el gasto cada 24 horas.

Ya sin drenajes se vigilaron a los pacientes por lo menos una vez a la semana hasta completar por lo menos 2 visitas más.

Se capacitó al personal de salud; enfermería, médicos residentes, pacientes y familiares sobre el manejo de los drenajes y como consignarlos en la hoja de datos la cual presentarían en cada visita médica. Todos los pacientes del estudio recibieron indicaciones de limitar el movimiento del miembro torácico ipsilateral a la mastectomía y en particular no levantarlo más de 90°. Los drenajes fueron retirados cuando el volumen disminuyó por lo menos a 40 ml en 24 hrs.

Los componentes del sello de fibina fueron aplicados al lecho quirúrgico usando un aditamento con doble contenedor. Posterior a la administración del sello de fibrina la herida inmediatamente fue afrontada permitiendo de esta forma la que la polimerización del sello se mantuviera en contacto con el colgajo cutáneo y el plano muscular.

MATERIAL

1. Humano.

- Pacientes que cumplen criterios de inclusión.
- Personal médico (cirujano, ayudantes, anestesiólogo, cardiólogo).
- Personal de enfermería.

2. Insumos.

- Máquina de anestesia
- Suturas: seda, prolene
- Hojas de bisturí
- Apósito único
- Venda elástica de 20 cm
- Drenajes blandos de vacío tipo Bio-Vac
- Sello e fibrina "Beriplast" de 3 ml.

A) DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

a. Definición de universo.

- Es un universo finito. Consta de los pacientes que fueron sometidos a mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama, con disección axilar por cáncer de mama en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX de Enero de 2007 a Junio de 2007.

b. Criterios.

• Inclusión.

1. Pacientes sometidos a mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama, con disección axilar por cáncer de mama.

• Exclusión.

1. Pacientes sometidos a otro tipo de cirugía de mama por enfermedad benigna.
2. Pacientes con Cáncer de mama no candidatas a manejo quirúrgico.

c. Método de selección de la muestra.

- Se incluirán en el estudio la totalidad de las pacientes que fueron sometidos a mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama, con disección axilar, siempre y cuando cumplan con los criterios de inclusión.
- Se realizaran dos grupos aleatorizado de estudio, uno de casos y otro de controles, de pacientes con mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama, con disección axilar. Al grupo de casos se le colocará una dosis de 3 ml de sello de fibrina Beriplast. Y al control no se le aplicará ya que al agregar una sustancia placebo como solución fisiológica podría alterar significativamente la cuantificación del gasto de los

lechos quirúrgicos por los drenajes y modificar los factores de coagulación en el lecho quirúrgico.

- El cirujano no sabe a que grupo pertenece el paciente hasta el momento en previo al cierre de la herida quirúrgica.

d. Definición de variables.

- Variables independientes.
 - A) Edad.
 - B) Estadio clínico
 - C) Estirpe tumoral

- Variables dependientes.
 - A) Tipo de mastectomía.
 - B) Disección axilar.
 - C) Tiempo transoperatorio.
 - D) Evolución post-operatoria.
 - E) Sangrado.
 - F) Seroma.
 - G) Necrosis de colgajos
 - H) Infección de herida quirúrgica
 - I) Linfedema

- Variables de control.
 - A) Gasto por drenajes.
 - B) Tiempo de retiro de drenajes.

B) TÉCNICA QUIRÚRGICA

Tratamientos conservadores

Comprenden:

- Exéresis tumoral
- Vaciamiento axilar.

Exéresis Tumoral

Puede ser:

- Tumorrectomía simple
- Cuadrantectomía.

Tumorectomía

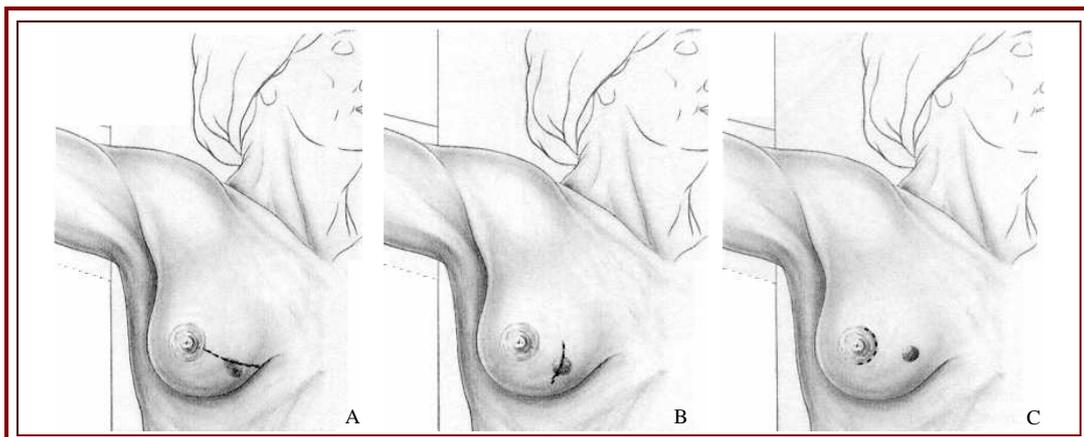
Tiene por objeto la exéresis del tumor y de una parte del parénquima peritumoral, acompañada en algunos casos de una ablación cutánea.

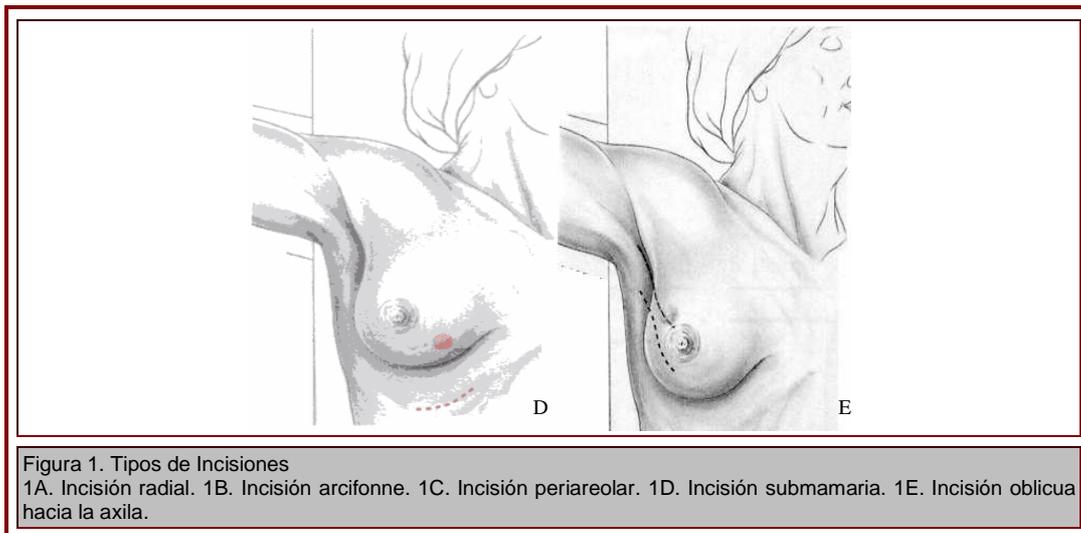
Incisiones

Pueden ser considerados varios tipos de incisiones.

- Incisión radial (*fig. 1 A*), centrada sobre el tumor, oblicua y dirigida hacia el pezón, que permite la exéresis de la lesión sin dificultad. Esta técnica es objeto de crítica por dejar a veces una cicatriz antiestética.
- Incisión arciforme (*fig. 1 B*), de forma curva en el sentido de las fibras conjuntivas, en frente de la lesión tumoral. Permite la ablación de ésta y la mayoría de las veces sólo deja una mínima cicatriz.
- Incisión periareolar (*fig. 1 C*), realizada en la unión de la areola y la piel de la glándula mamaria, o ligeramente en su interior. Esta técnica sólo se utiliza en tumores próximos al pezón, que no lo han invadido y que son de pequeño volumen. Afín de evitar una desvascularización del pezón, se debe realizar únicamente sobre una parte de la zona periareolar.
- Incisión submamaria (*fig. 1 D*), estética, pero sólo puede ser utilizada cuando se trata de tumores de cuadrantes inferiores. Debido a la escasa importancia del tejido celuloadiposo de la zona submamaria, puede presentar retrasos en la cicatrización o necrosis cutáneas parciales sobre todo en casos de irradiación secundaria.
- Incisión oblicua hacia la axila (*fig. 1 E*) cuando se trata de un tumor en el cuadrante superoexterno de la mama, con prolongación axilar.

Esta técnica permite realizar el vaciamiento ganglionar prolongando la incisión, si es necesario, hacia el hueco axilar.



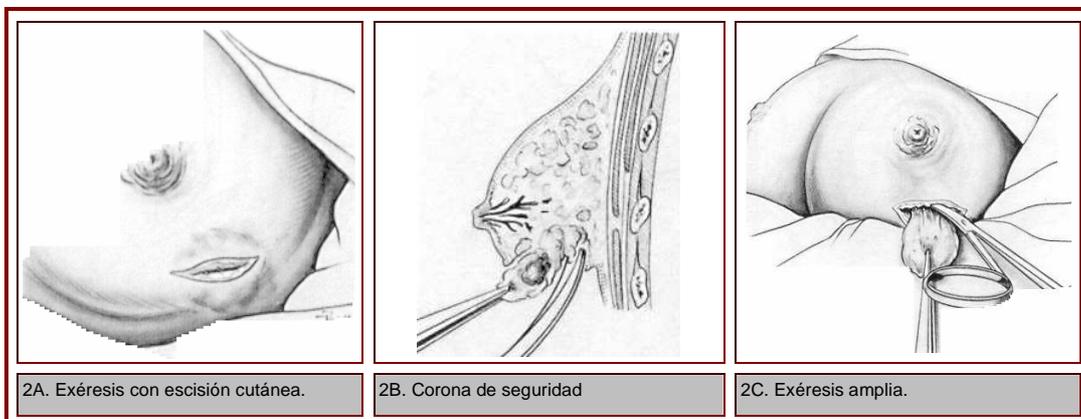


Exéresis Tumoral

Realizada con fines diagnósticos o terapéuticos, la exéresis tumoral implica modalidades estrictas. Puede ser utilizada como acción terapéutica asociada a un tratamiento complementario, únicamente en caso de tumores no evolutivos clasificados como T1 y T2, cuya ubicación no es retroareolar.

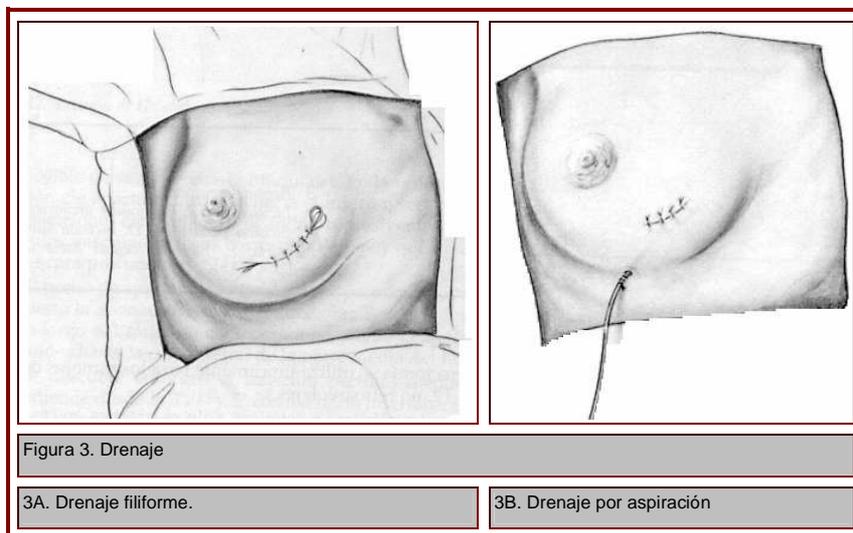
Esta exéresis debe efectuarse en caso de lesiones distantes de la areola utilizando una de las incisiones descritas anteriormente. Puede tratarse de una escisión cutánea en forma de gajo, según la lesión, justificada por algunos especialistas a fin de evitar el riesgo de invasión celular cutánea luego de la citopunción (*fig. 2A*).

Se realice o no esta exéresis cutánea, la tumorrectomía debe incluir además del tumor mismo, una zona de parénquima peritumoral de aproximadamente 2 cm, denominada corona de seguridad (*fig.2B y C*). Esta exéresis resulta fácil cuando nos encontramos en presencia de un tumor bien delimitado, y se complica en el caso contrario. Es necesario pues, realizar un examen histológico intraoperatorio de la lesión y de la corona de seguridad a fin de precisar si la exéresis incluyó parénquima sano.



Drenaje

El lecho de la tumorrectomía, luego de producida la hemostasia, puede ser drenado por hilos (*fig. 3A*) o por aspiración (*fig. 3B*); salvo casos puntuales, el drenaje por aspiración no debe ser colocado por más de 48 horas a fin de evitar adherencias entre la piel y el tejido subyacente.



Sutura

Puede realizarse con puntos separados de hilo no reabsorbible, o con sutura continua cutánea o intradérmica. Cuando se trata de incisiones periareolares, los hilos deben dejarse de 10 a 12 días, período más prolongado que en el resto de las incisiones, ya que la cicatrización puede resultar lenta.

Indicaciones

La tumorrectomía se utiliza únicamente para los tumores de tipo T1 y T2, no retroareolares. Por razones oncológicas y estéticas, sólo se practica en caso de tumores de volumen mediano situados en una mama lo suficientemente grande. Una tumorrectomía importante en una mama pequeña puede resultar insuficiente desde el punto de vista oncológico, o dejar un daño estético más importante que una exéresis mamaria completa acompañada por una reconstrucción inmediata o ulterior.

Cualquiera sea el resultado de la citopunción prequirúrgica, se debe realizar un examen histológico extemporáneo antes de considerar el vaciamiento axilar.

Cuadrantectomía

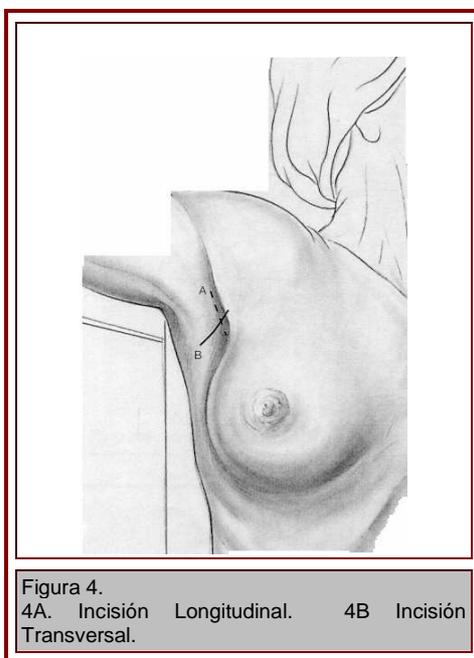
Preconizada por algunos especialistas por abarcar mejor al tumor, posee los mismos principios que la tumorrectomía. Se debe realizar únicamente en mamas voluminosas, por los perjuicios estéticos que puede ocasionar, y sólo puede proponerse en caso de tumores de tipo T1 y T2. Los modos de drenaje y de sutura son iguales a los propuestos para la tumorrectomía.

Vaciamiento Axilar

Su objetivo es permitir un estudio histológico de los ganglios que ayude a establecer un pronóstico y una estrategia terapéutica a seguir, según la cantidad de ganglios comprometidos y el grado de compromiso. Actualmente su realización es más limitada, ya que se deben diferenciar las pacientes que tienen tres o más ganglios comprometidos, de aquellas cuya patología no supera los tres ganglios. Cabe destacar que el 25 % de las pacientes en estadio N₀ clínico son en realidad N+ histológico, por consiguiente es imprescindible realizar un cuidadoso estudio histológico de todos los ganglios extraídos.

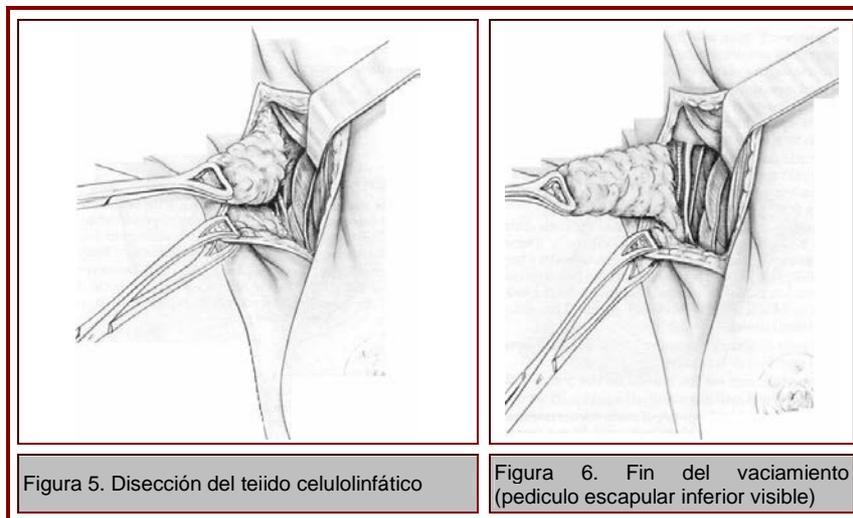
Técnica

La incisión cutánea puede ser transversal o longitudinal, por detrás del tendón del pectoral mayor (*fig. 4*).



Los bordes externos del pectoral mayor y del pectoral menor se disecan y se abren utilizando separadores para poder visualizar los elementos vasculonerviosos de estos dos músculos (*figs. 5 y 6*). Frecuentemente encontramos un pedículo vascular que parte del pedículo vasculonervioso del pectoral mayor y del pectoral menor en dirección descendente. Se debe seccionar este pedículo para proseguir con la disección del hueco axilar. Se visualizarán luego las ramas transversales de los nervios perforantes del 2° y 3^{er} espacio intercostal, una rama del 2° nervio intercostal que se anastomosa frecuentemente con el accesorio del braquial cutáneo interno, paso importante a fin de evitar la parestesia de la cara interna del miembro superior. Seguidamente se realiza la disección de la aponeurosis del serrato mayor luego de visualizar su nervio. A continuación, la ablación de

los grupos ganglionares mamario externo, del escapular inferior y central respetando los diferentes pedículos vasculonerviosos y particularmente el del dorsal ancho.



Ya finalizando la intervención deben quedar a la vista: la vena axilar pero sin que haya sido desnudada, el paquete vasculonervioso del dorsal ancho, el paquete vascular del escapular inferior, el nervio del serrato mayor y las ramas perforantes de los nervios intercostales. El drenaje del hueco axilar generalmente será de tipo aspirativo y se dejará todo el tiempo que sea necesario. La pieza extirpada debe permitir a los patólogos precisar los diferentes estratos ganglionares comprometidos.

Complicaciones

Pueden ser:

- Inmediatas: bajo forma de linforragia, lo que hará necesario un drenaje prolongado por aspiración, asociado eventualmente a una compresión. En caso de recidiva luego de la extracción del drenaje por aspiración se puede recurrir a punciones pero no se debe abrir nuevamente la cicatriz.
- Tardías: linfangitis, linfedemas de brazo, secuelas funcionales, como rigidez de espalda frecuentemente asociada a la combinación cirugía-radioterapia.

Tratamientos Radicales

Mastectomía

Puede tratarse de:

- Una mastectomía radical modificada, o intervención de Patey;
- Una mastectomía total expandida, o intervención de Halsted.

INTERVENCIÓN DE PATEY

Principios

Se intenta asegurar la exéresis en bloque de la glándula situada delante del músculo pectoral mayor, preservando el músculo, como así también efectuar un vaciamiento axilar levantando los dos primeros planos ganglionares de Berg.

Para ser oncológica, la exéresis de la glándula debe ser completa, abarcando, en caso de ser necesario, una parte del músculo cuando esté comprometido, hipótesis cada vez menos frecuente actualmente.

Posición

Paciente en decúbito dorsal, el miembro superior extendido a 80 grados sobre una mesa con apoyabrazos. El cirujano se instala del lado de la mama patológica, al frente del hueco axilar; el ayudante, del otro lado de la mesa de operaciones. Debe realizarse una preparación cutánea muy cuidadosa abarcando el brazo, antebrazo, tórax (cara anterior y lateral), cuello y espalda.

Incisión

Debe responder a dos objetivos: oncológico y estético. Si la tendencia actual es la de realizar mastectomías menos importantes en extensión, no se debe perder de vista el objetivo oncológico y abarcar el tumor (de 4 a 5 cm).

El sentido estético debe tenerse presente, más aún cuando es cada vez mayor el número de pacientes deseosas de una cirugía reparadora que, en algunos casos, puede ser considerada en el momento mismo de la operación.

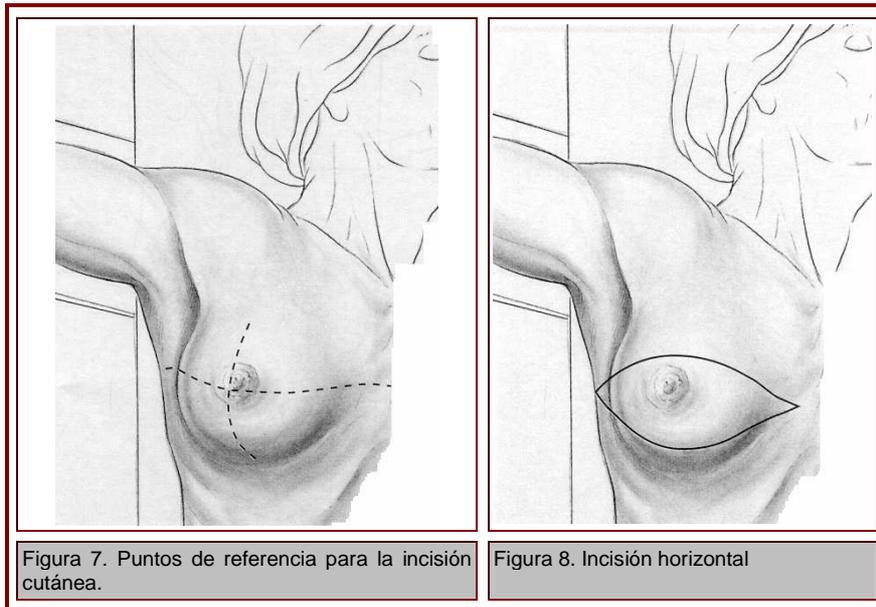
El trazado de la incisión debe basarse en un bosquejo preoperatorio que se realiza sucesivamente en posición sentada y luego acostada, teniendo en cuenta el surco submamario y el tipo de desarrollo de la glándula (*fig. 7*).

El dibujo se realiza luego de tomar como referencia cuatro puntos cardinales: superior, inferior, externo e interno. Como ayuda se trazan los dos grandes ejes verticales y horizontales pasando por el pezón y que definen los cuatro cuadrantes. Los puntos de referencia superior e inferior están situados sobre la vertical y su elección asegurará una sutura sin tensión excesiva.

Los puntos de referencia externo e interno definen el aspecto del trazo final de la cicatriz:

- Horizontal, más estética, cuando los dos puntos están situados sobre el eje horizontal (*fig.8*)
- Oblicua hacia la axila, cuando el punto externo está situado más alto en relación al eje horizontal, lo que permite visualizar con mayor claridad el hueco axilar.

La incisión cutánea puede ser transversal o longitudinal por detrás del tendón del pectoral mayor.



Exéresis de la glándula mamaria

Debe ser realizada luego de una hemostasia de los vasos subcutáneos.

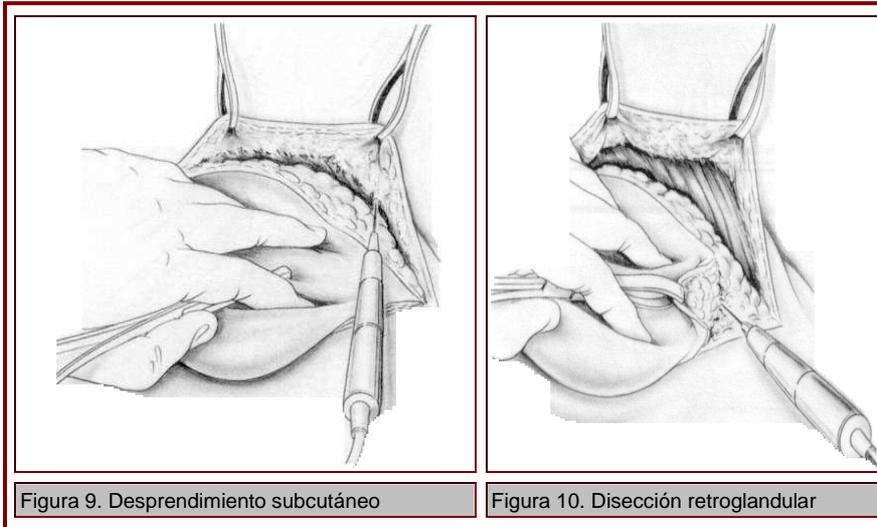
A causa de la expansión de la glándula hacia arriba, a veces es necesario el desprendimiento subcutáneo a fin de realizar una exéresis cutánea más pequeña (*fig. 9*).

En primer lugar, se buscará el mejor plano para la disección retroglándular (*fig.10*). Se trata del plano situado entre glándula y músculo pectoral mayor cuyo aspecto es similar a un fieltro blanco.

Su disección se realiza fácilmente con la parte plana de las tijeras o con torunda montada. Se coagulan los pedículos finos.

El acceso es por lo general más fácil a nivel del ángulo interno luego de efectuada la hemostasia de las venas angulares.

La fascia del pectoral mayor, cuya exéresis en la técnica de Patey clásica es inevitable, debe ser respetada, más aún cuando se prevé efectuar una cirugía reparadora donde se colocará una prótesis retropectoral.

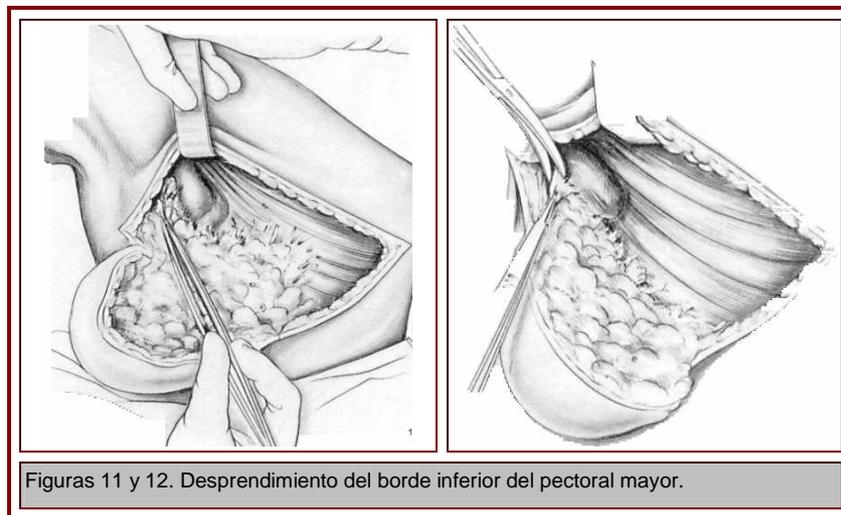


La glándula será entonces levantada y llevada hacia afuera, facilitando la disección paralela de los bordes superior e inferior, con el electrobisturí.

El plano de exéresis se traslada al plano vascular de las crestas de Duret y de los ligamentos de Cooper.

Esta disección se continúa más allá de los bordes externos del pectoral mayor, hasta el primer estrato ganglionar mamario externo (*fig. 11*).

Es aquí cuando se puede interrumpir la mastectomía para realizar el vaciamiento en bloque (*figs. 12 a 17*).



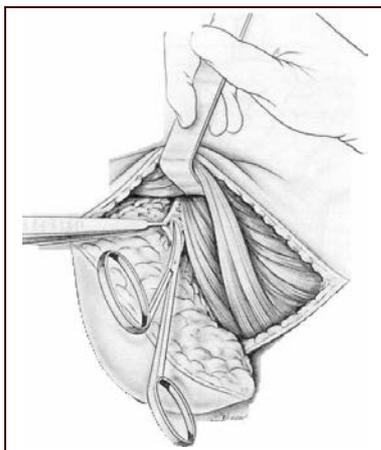


Figura 13. Liberación del pectoral menor

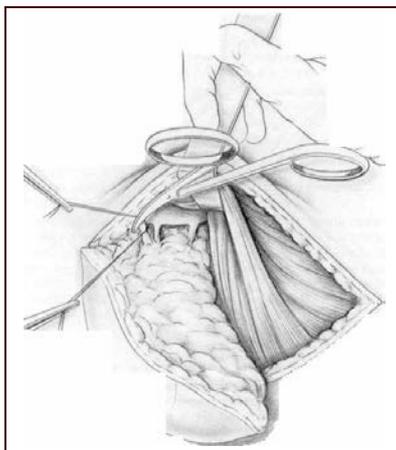


Figura 14. Acceso a la cara inferior de la vena axilar

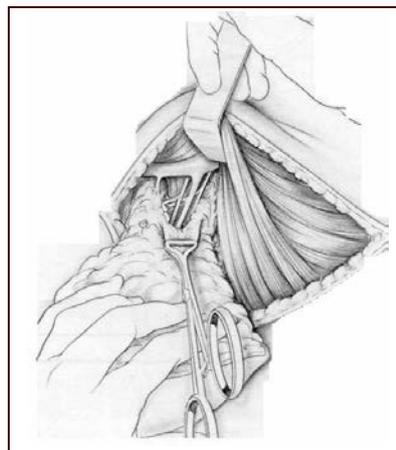


Figura 15. Liberación del paquete del pectoral mayor

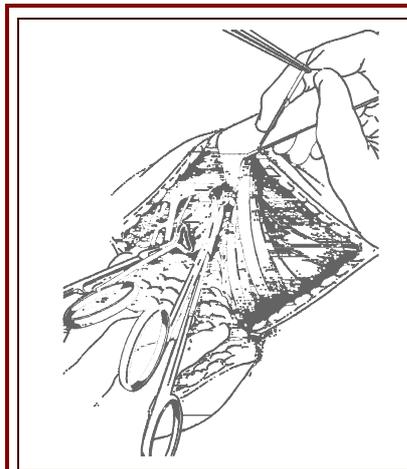


Figura 16. Sección del segundo nervio intercostal

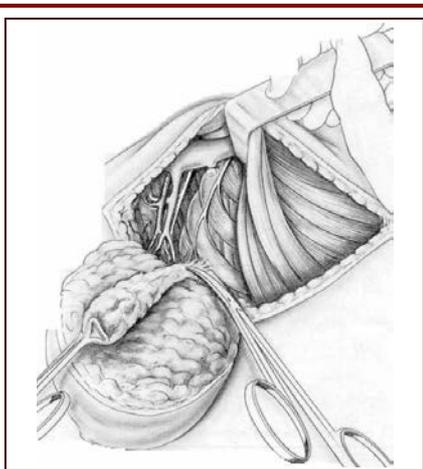


Figura 17. . Ablación de la pieza intercostal

Vaciamiento Axilar

Es exactamente igual al realizado en el tratamiento conservador.

Si es necesario realizar más tarde una plástica mamaria mediante una prótesis, se debe respetar la fascia externa del músculo pectoral mayor a fin de evitar el deslizamiento hacia afuera de la prótesis retropectoral.

Sutura

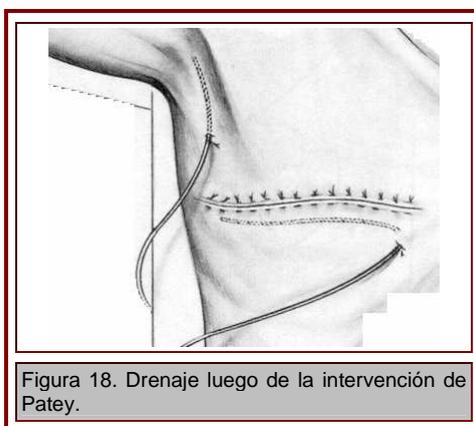
Es un momento importante en la intervención quirúrgica.

Se suturará siempre luego de una verificación cuidadosa de la hemostasia y se completará con un drenaje por aspiración del hueco axilar y del lecho de la mastectomía.

A fin de obtener una cicatriz de buena calidad que no impida una cirugía reparadora ulterior, se aconseja asegurar una perfecta unión de los bordes. Esto último será realizado por medio de puntos invertidos dermoepidérmicos con suturas reabsorbibles 00. Para facilitar la tarea, resulta útil efectuar una disección subcutánea relativamente importante de los bordes. La distribución regular de los puntos repartirá las fuerzas de tracción.

La sutura cutánea puede ser realizada con puntos separados o con sutura continua intradérmica según el criterio de cada cirujano.

El drenaje (*fig. 18*) deberá ser conservado durante un tiempo prolongado. Luego de su extracción, se cubrirá con un apósito compresivo para disminuir la magnitud de linfocelos residuales. Su recidiva puede ser molesta y será tratada por punción.



Complicaciones

Parietales

- Los abscesos se producen generalmente en las mujeres obesas y pueden ser la causa de cicatrices antiestéticas;
- La dehiscencia cutánea es causada por suturas efectuadas bajo mucha fuerza de tracción, lo que justifica a veces un desprendimiento subcutáneo hacia las costillas inferiores.

Con el tiempo, las complicaciones pueden resultar de tipo estéticas y/o funcionales, sobre todo con la aparición de una brida retráctil que causa una disminución de la abducción del brazo. Se debe prevenir por movilización postoperatoria precoz, y reeducación del hombro en algunos casos.

MASTECTOMÍA TOTAL AMPLIADA O INTERVENCIÓN DE HALSTED

Actualmente se realiza en raras ocasiones ya que conlleva perjuicios estéticos y funcionales, y no produce ninguna mejora de supervivencia con respecto a la mastectomía radical modificada tipo Patey.

Principios

Se trata de la ablación en bloque de la glándula mamaria, del músculo pectoral mayor y de los pectorales menores, y de toda el área celulo-linfática del hueco axilar hasta su contacto con la vena axilar.

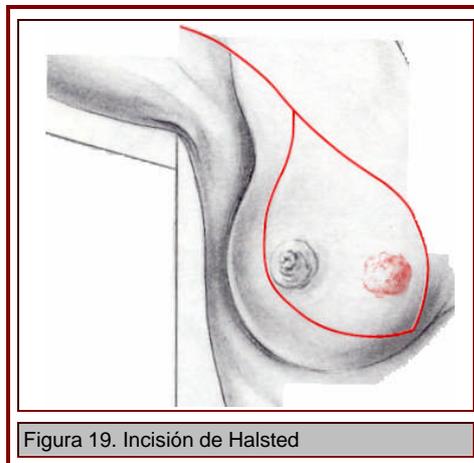
Posición

Es idéntica a la utilizada para una mastectomía radical modificada.

Incisión cutánea

Se realiza a ambos lados de la zona tumoral y debe pasar al menos a 4 cm de ésta, comprendiendo la zona de tumorrectomía. La importancia de la escisión cutánea, como en la intervención de Patey, puede plantear problemas de cicatrización en el caso de tumores voluminosos o de mamas de pequeño volumen.

La incisión puede ser horizontal o ligeramente ascendente prolongándose hacia el hueco axilar o, como fue descrito inicialmente, oblicua en dirección a la coracoide. En algunos casos puede prolongarse sobre la parte superior del brazo (*fig. 19*).



Desprendimiento cutáneo

Este desprendimiento permitirá dejar a la vista el músculo pectoral mayor.

Se debe efectuar en cuatro direcciones:

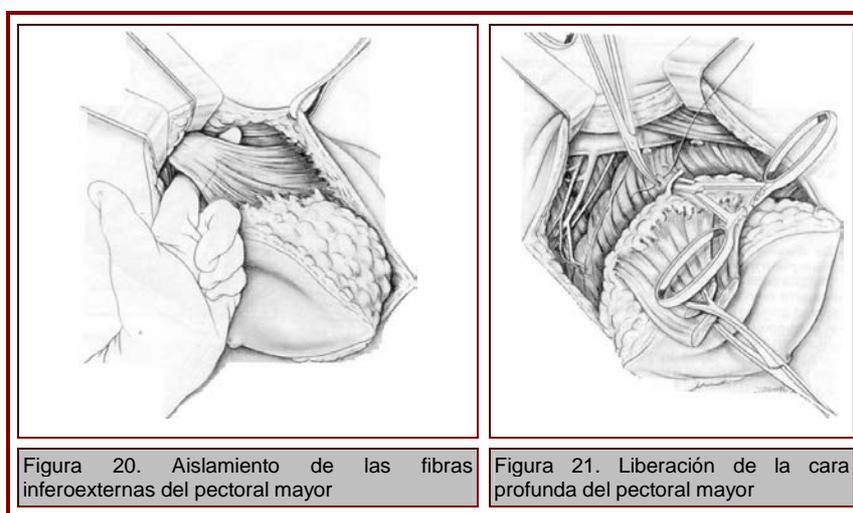
- hacia arriba, hasta el borde inferior de la clavícula;
- hacia abajo, hasta la parte superior de la vaina del dorsal ancho;
- hacia adentro, hasta la línea media del esternón;
- hacia afuera, hasta el músculo dorsal ancho.

Una vez efectuado este desprendimiento queda a la vista la cara anterior del músculo pectoral mayor.

Sección de los músculos pectorales

En primer lugar se trata de la disección de los bordes superior e inferior de la parte externa del músculo pectoral mayor.

Una vez efectuada esta disección, es fácil deslizar en esta parte un instrumento blando o un dedo que permita levantarla (*fig. 20*). Luego se secciona el músculo lo más cerca posible de sus inserciones braquiales, en la unión con el tendón. Se aparta el músculo hacia el interior, seccionando sus inserciones claviculares y ligando progresivamente los pedículos vasculonerviosos correspondientes y que aparecen en su cara profunda (*fig. 21*).



El hecho de apartar el pectoral mayor permite dejar al descubierto la aponeurosis claviopectoroaxilar. Ésta está insertada a lo largo del músculo coracobraquial, desde la apófisis coracoides hasta la cara interna de la parte media del húmero.

Se descubre entonces el músculo pectoral menor, que se extiende desde la 3ª, 4ª y 5ª costilla hasta insertarse en la apófisis coracoides, gracias a un importante tendón que se puede confundir fácilmente con el del coracobraquial. Este tendón debe ser seccionado lo más cerca posible de la coracoides.

Se aparta luego el músculo progresivamente hacia abajo y hacia adentro, ligando los pedículos vasculonerviosos correspondientes.

La cara anterior de la vena axilar aparece luego de haber disecado el tejido adiposo que la recubre.

Vaciamiento Axilar

Se basa en los mismos principios que los utilizados en la mastectomía radical modificada tipo Patey, pero se trata de una intervención más importante.

Es preferible comenzar el vaciamiento del hueco axilar por la parte externa.

Ante todo debe localizarse el borde anterior del músculo dorsal ancho, lo que permite luego disecar su cara interna, de abajo hacia arriba, reparando cuidadosamente el nervio de este músculo. Esta disección debe ser continuada hasta el borde inferior de la vena axilar. Comienza entonces la disección de la parte superior del hueco axilar disecando el borde inferior de la vena, visualizando sus colaterales superficiales situados en el centro de la grasa subyacente a la vena, y llevando hacia abajo esta adiposidad. Esta acción permite dejar a la vista el paquete vascular escapular inferior, y la parte inicial del nervio del dorsal ancho. Una vez disecados los bordes externo y superior del hueco axilar, se realiza el tiempo interno.

Exéresis en bloque

Glándula mamaria, músculos pectorales y tejido celulolinfático, se separan hacia abajo y hacia afuera. Se secciona la rama perforante del 2º nervio intercostal horizontal.

Es necesario luego desprender las inserciones internas costales de los músculos pectorales, ligando las arterias perforantes que vienen de la arteria mamaria interna.

Una vez extraída la pieza (glándula mamaria, músculos pectorales, vaciamiento axilar), se presenta el problema de la sutura.

Sutura - Drenaje

Siempre se debe llevar a cabo el cierre de la piel acompañado de un drenaje por aspiración, emplazado en el hueco axilar y en el espacio antecostal.

Esta sutura cutánea debe ser realizada sin tracción para evitar las zonas de necrosis. Para ello, es necesario con frecuencia despegar bien la piel más allá de las zonas de incisión cutánea. Es útil hacer puntos de contacto subcutáneos con hilo reabsorbible para evitar una tracción excesiva sobre la piel. Esta sutura cutánea puede ser realizada ya sea con puntos separados o con sutura continua.

Se colocará un apósito compresivo utilizando cinta adhesiva en sentido vertical y transversal. Para evitar el riesgo de linforragia, se dejará el drenaje por aspiración todo el tiempo que sea necesario.

Complicaciones

- Inmediata: es la misma que en la intervención de Patey, linforragia persistente con idéntico tratamiento.
- Tardía: linfedema del brazo; cicatrices retráctiles ligadas al tipo de incisión, secuelas funcionales más frecuentes que en Patey.

CIRUGIA GANGLIONAR

La exploración ganglionar constituye un componente esencial de la cirugía del cáncer de mama. Su objetivo fundamental consiste en permitir el estudio histológico de los ganglios para establecer el pronóstico ¹⁴⁵ y la estrategia terapéutica posterior.

La linfadenectomía permite reducir el riesgo de recidiva axilar, ya que extrae los ganglios metastatizados ¹⁴⁶. Sin embargo, su valor terapéutico en lo que a la supervivencia se refiere sigue siendo dudoso ^{147,148}.

Linfadenectomía Axilar

Indicaciones

En todos los cánceres de mama debe realizarse una linfadenectomía axilar. El carácter infiltrante del tumor se debe conocer antes de la intervención mediante una biopsia, o durante ella, con un análisis extemporáneo.

Límites anatómicos

La disección axilar debe respetar los nervios del serrato mayor y del dorsal ancho, así como el pedículo vascular que los acompaña y, siempre que sea posible, el primer y segundo nervios perforantes intercostales. En los casos de tratamiento conservador también pueden disecarse y respetarse la arteria y la vena mamarias externas.

Incisión

En las mastectomías, la incisión permite siempre un vaciamiento fácil de la axila, incluso aunque se detenga por dentro de la línea axilar anterior.

En los tratamientos conservadores se puede recurrir a una incisión separada, que puede ser:

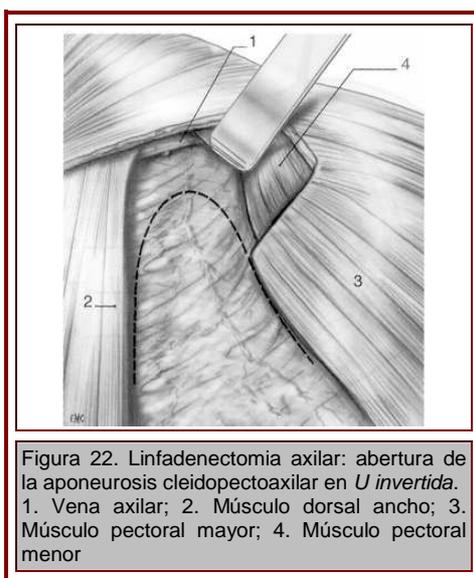
- Transversal, situada a uno o dos traveses de dedo por debajo del vértice de la axila, en el eje del pliegue. No debe superar por delante el borde externo del pectoral mayor, mientras que por detrás se prolonga hasta el borde externo del dorsal ancho;
- Vertical, por detrás del borde externo del pectoral mayor. En estos casos debe quedar alejada del vértice de la axila a fin de evitar la formación de cicatrices retráctiles.

En los tumores del cuadrante superoexterno muy laterales o de la prolongación axilar, la incisión radial de la tumorectomía puede prolongarse hasta la axila.

Técnica

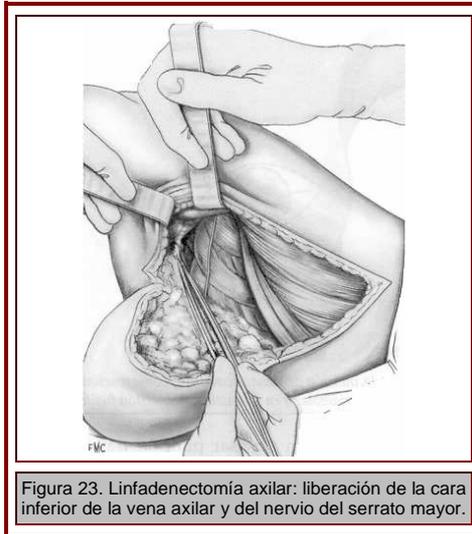
Una vez efectuada la incisión, se realiza un despegamiento subcutáneo en todas las direcciones. El espesor del tejido subcutáneo varía según la corpulencia de la paciente, pero en todo caso se ha de respetar la grasa subcutánea para evitar adherencias postoperatorias.

Todos los ganglios axilares se encuentran situados por detrás de la aponeurosis cleidopectoaxilar: el primer tiempo del vaciamiento consiste en la abertura de la hoja anterior de dicha aponeurosis. Se corta con bisturí eléctrico a lo largo de los músculos pectorales mayor y menor, de abajo arriba, subiendo en forma de U invertida hasta el vértice de la axila. De esta manera se descubre el borde inferior de la vena axilar. Si se mantiene una tracción constante sobre el tejido axilar con una pinza de Collin, la maniobra resultará más fácil. Acto seguido se prolonga la incisión de la aponeurosis cleidopectoaxilar por fuera y descendiendo a lo largo del borde anterior del músculo dorsal ancho (fig. 22). Se abre así la axila, y el ayudante la expone rechazando los pectorales mayor y menor con un separador de Hartmann o de Ollier. Esta exposición es esencial, ya que casi todos los elementos se hallan ocultos detrás del pectoral menor. A veces puede movilizarse el brazo con objeto de exponer mejor las estructuras retropectorales. A continuación se buscan las distintas marcas anatómicas que delimitarán la limpieza, y los elementos vasculonerviosos que se han de respetar.



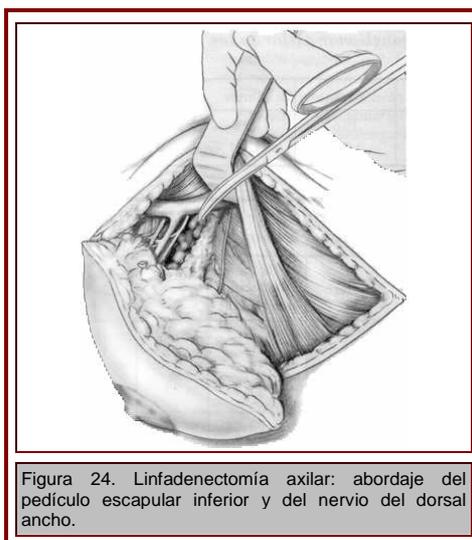
El vaciamiento se separa de la pared torácica despegándolo del músculo serrato mayor (fig. 23). En la profundidad aparece entonces el nervio del serrato mayor, adosado al músculo subescapular, que constituye el límite posterior de la limpieza. Hay que separarlo del vaciamiento y adherirlo con los dedos a la pared a lo largo de toda la zona disecada, sobre todo en el vértice de la axila. Es preciso tener mucho cuidado para no lesionar el nervio perforante del segundo espacio intercostal, que sale de la pared torácica y se anastomosa con el nervio accesorio del braquial cutáneo interno situado más arriba. Los vasos asociados a estos nervios perforantes se ligan o coagulan.

Queda así delimitado el borde interno del vaciamiento, que se lleva hacia fuera y entra en contacto con el borde anterior del músculo dorsal ancho, límite externo del vaciamiento: el músculo se libera en toda su longitud, evitando cortar el nervio perforante del segundo espacio intercostal en la base de la axila.

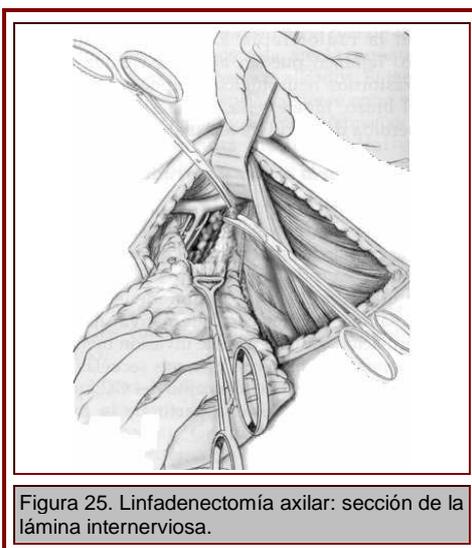


Se busca entonces el borde inferior de la vena axilar. Allí desembocan varias ramas y, en concreto, la vena mamaria externa, que se liga en las mastectomías pero que debe conservarse en las tumorectomías. Sólo se liga después de marcar el pedículo vasculonervioso del dorsal ancho, situado un poco por detrás, que se debe diseccionar en sus primeros centímetros (el pedículo vasculonervioso del dorsal ancho, o pedículo escapular inferior, constituido por el nervio del dorsal ancho y los vasos escapulares inferiores) (fig. 24).

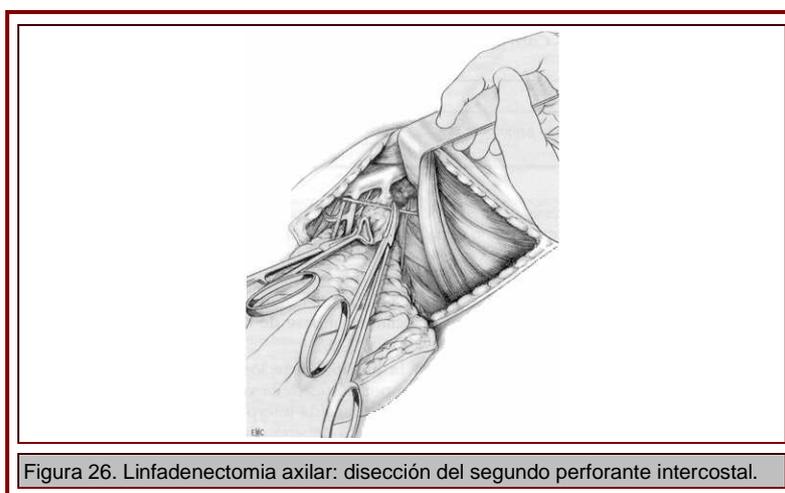
Asimismo, se disecciona la vena axilar en toda su longitud. Se libera su borde inferior con cuidado de no desnudarla, a fin de conservar los linfáticos perivenosos.



Una vez marcados el nervio del serrato mayor por delante y el pedículo escapular inferior por detrás, se delimita una lámina ganglionar internerviosa que se debe ligar y cortar bajo la vena axilar (fig. 25). Para ello, se coloca un disector (o una pinza de Kelly) en el vértice de la axila, perpendicular a la vena axilar, y se lleva hasta el músculo subescapular. Antes de cortar esta lámina ganglionar ha de comprobarse que los nervios del serrato mayor y del dorsal ancho no están incluidos en la presa. El corte puede efectuarse en varias fases. En el plano anterior al de la vena axilar existe una zona adiposa (lipoma perivenoso) que constituye el vértice del vaciamiento y que puede ligarse por separado. Hay que tener cuidado para no lesionar el arco de los pectorales que corre a lo largo de la pared torácica.

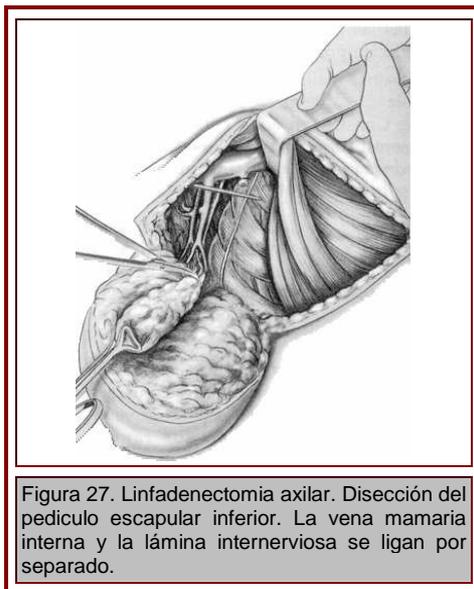


De esta forma se levanta y separa hacia fuera la lámina adiposa axilar, que debe despegarse hacia fuera y hacia abajo, traccionando con una pinza de Collin. El vaciamiento se separa del segundo perforante intercostal siguiendo el nervio con la pinza de disección, y se corta el paquete ganglionar en sentido transversal para que éste pueda pasar por detrás del perforante (fig. 26).



A continuación se extrae la lámina adiposa axilar hacia fuera y se disecciona la porción terminal del pedículo escapular inferior, al que hay que seguir con la pinza de disección hasta su división en tres ramas (una para el serrato mayor, otra para el dorsal ancho y una tercera torácica). El límite inferior del vaciamiento corresponde al punto de entrada de la arteria en el músculo dorsal ancho.

De este pedículo salen hacia el vaciamiento varias ramas vasculares pequeñas que deben ligarse u obliterarse con clips (fig. 27).



Las fijaciones externas del vaciamiento se encuentran en el vértice de la axila, por fuera del pedículo escapular inferior.

Dichas inserciones se cortan tras los diversos pinzamientos y ligaduras. En ese momento, el vaciamiento sólo está sujeto por sus inserciones inferiores. La liberación de esta porción inferior se hace por ligadura y sección en la parte baja de la axila, en la zona de contacto con la prolongación axilar de la mama. Las ligaduras permiten garantizar la hemostasia y la linfostasia.

La separación entre el vaciamiento y la prolongación axilar de la mama también puede realizarse antes de la disección del vértice de la axila, en el tiempo inicial y después de haber marcado el nervio del serrato mayor y el borde anterior del músculo dorsal ancho; de esta forma se facilita el vaciamiento, ya que la lámina ganglionar se moviliza mejor.

Al acabar la intervención, deben verse el borde inferior de la vena axilar, el nervio del dorsal ancho que forma parte del pedículo escapular inferior, el nervio del serrato mayor y las ramas nerviosas perforantes intercostales si se pudieron respetar.

La hemostasia debe ser perfecta, y hay que comprobarla sobre todo en el plano de la prolongación axilar de la mama, en el vértice de la axila y en las ramas del pedículo escapular inferior.

Asimismo, la linfostasia ha de ser cuidadosa a fin de reducir el riesgo de linfocele, en especial en la base de la axila en caso de tratamiento conservador.

El vaciamiento termina con la búsqueda de los posibles ganglios residuales, sobre todo por detrás de la vena axilar (nivel III de Berg) y en el plano de la celda interpectoral de Rotter. Todos los ganglios sospechosos deben extirparse.

Drenaje y cierre

En casi todas las pacientes se deja un drenaje de aspiración que se exterioriza por la base de la axila.

Algunos cirujanos realizan un acolchamiento muscular para cerrar la axila^{148, 149} que ofrece la ventaja de reducir el riesgo de linfocele. Consiste en adosar tres músculos, el pectoral mayor, el serrato mayor y el dorsal ancho, previamente despegado de la piel. Este adosamiento se realiza con varios puntos de sutura reabsorbible y permite ocupar el espacio muerto.

Complicaciones

Pueden ser perioperatorias, precoces o tardías¹⁵⁰.

Perioperatorias

La sección de la segunda y tercera perforantes intercostales no constituye una verdadera complicación y a veces resulta difícil conservarlas. Es posible lesionar la vena axilar, bien por arrancamiento de una de sus ramas, bien por traumatismo directo. Si esto sucede, deberá suturarse con polipropileno 5/0, después de pinzarla con una pinza vascular curva. Los cortes de los nervios del serrato mayor o del dorsal ancho deben suturarse. El corte del pedículo escapular inferior no justifica su reparación, pero se debe mencionar en el informe quirúrgico, ya que puede impedir una reconstrucción ulterior con un colgajo de dorsal ancho.

Precoces

Las principales molestias postoperatorias son la linforrea y el linfocele. El drenaje con dren de Redón debe conservarse varios días, mientras salga líquido, y sólo se retirará cuando produzca menos de 30 ml en 24 horas. Suele retirarse en el séptimo día del postoperatorio. A continuación, el relevo correrá a cargo de eventuales punciones del linfocele. Los diversos trastornos sensitivos del tórax y de la cara interna de los brazos (hipoestesias, hiperestesias, parestesias) son

frecuentes y se deben a la sección de los perforantes intercostales. También pueden producirse hematomas, retrasos de la cicatrización y linfangitis.

Tardías

Constituyen la parte más importante de la morbilidad de la linfadenectomía axilar. De ellas, la predominante es el linfedema, con una frecuencia calculada del 2 al 20% ¹⁵¹. Se debe a la interrupción de los vasos linfáticos del brazo y se agrava con la radioterapia axilar. Su tratamiento es complicado. También pueden aparecer rigidez tardía del hombro, trastornos neurológicos (hipoestesia de la cara inferior del brazo, hiperestesia, disestesias) y alteraciones estéticas (pérdida del perfil de la axila).

Correlación entre el tamaño del tumor y el riesgo de invasión ganglionar axilar en los tumores pequeños, según Maibenco ¹⁵³								
% de afectación ganglionar	<3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	7 mm	8 mm	9 mm	10 mm
	7.4	8.2	9.9	9.8	10.6	12.8	13.3	13.3
n	337	477	1.171	1.054	1.321	1.941	1.299	4.416

Correlación entre el tamaño del tumor y el riesgo de invasión ganglionar axilar, según Carter ¹⁵²					
Tamaño Clínico (cm)	Número	% de afectación ganglionar	pNo	pN1-3	pN>3
<0.5	339	21	79	16	5
0.5 - 0.9	996	21	79	14	7
1 - 1.9	6.984	33	67	22	11
2 - 2.9	7.282	45	55	26	19
3 - 3.9	4.329	52	48	27	25
4 - 4.9	2.212	60	40	26	34
≥5	2.698	70	30	23	47
Total	24.740				

Modo de Aplicación del Sello de Fibrina Beriplast® 3 ml.

Cada caja de sello de fibrina contiene dos partes: una que contiene el componente de fibrinogeno y otro que contiene el componente de trombina.

Los paquetes se encuentran sellados de manera estéril por separado, y cada uno consiste en dos viales (uno que contiene solución y otro el liofilizado), unidos por un adaptador de transferencia. La caja contiene un soporte de cartón, jeringas aplicadoras y un aplicador (pentaject®) (fig. I), dos cánulas de aplicación (fig. II) y 3 aspersores (fig.III).



- Retirar el Beriplast® del refrigerador y llevar a temperatura ambiente. (No exceder los 25°C).



- Sacar de la caja, el soporte de cartón (que contiene los Combi-sets I y II) y colocarlo en posición vertical.

- No agitar o invertir la posición de los viales

- No abra el paquete estéril, deje los Combi-Sets I y II en la base de cartón.



- Reconstituya cada juego separadamente.
- Aplicar presión fuerte a la parte superior de los Combi-Sets verticales con el fin de transferir los solventes del frasco ampula de solvente al frasco ampula de liofilizado.
- El solvente se lleva al vacío vía el dispositivo de transferencia.
- Posteriormente deje reposar a temperatura ambiente. El proceso de reconstitución queda terminado después de uno o dos minutos. Las soluciones se encuentran normalmente listas para ser usadas en cuestión de algunos minutos; las burbujas de aire podrían ocasionar que la solución viscosa pareciera turbia pero dicha turbidez no interfiere.
- Note que la fecha y hora de reconstitución deberá indicarse en el espacio vacío de la base de cartón (lado derecho).
- Asegúrese de que los Combi-Sets I y 11 se mantengan en posición vertical una vez reconstituídos.
- Las soluciones preparadas son estables si se encuentran en una temperatura entre 15° y 25°C por 24 horas si se encuentran reconstituídas en el paquete estéril u 8 horas fuera del paquete estéril.



- Antes de utilizarlas, abra el paquete estéril y desconecte los frascos vacíos más los dispositivos de transferencia.
- Retire el aditamento verde para transferencia de los viales y se desechan. Los viales quedan constituidos con fibrinógeno (vial azul) y con trombina (vial rojo). Ya que se encuentran completamente disueltos el fibrinogeno y la trombina se encuentran listos para aplicarlos.





- Incline el frasco ampolla 1 (solución de fibrinógeno) y extraer el contenido en una jeringa (escala azul). Extraer por completo el contenido del frasco ampolla 3 (solución de trombina) en una segunda jeringa (escala roja), respectivamente.
- Las soluciones no utilizadas deberán eliminarse adecuadamente.



Aplicación

Separar la aplicación de la solución del fibrinógeno y la solución de la trombina:

- Aplicar la solución de fibrinógeno al sitio del tejido que requiera adhesión y recubrir inmediatamente con la solución de trombina.
- Los tejidos que requieran adhesión deben fijarse en su lugar durante unos minutos hasta lograr la adhesión provisional.

Aplicación con Pantaject: Para una aplicación conjunta de la solución de fibrinógeno y de la solución de trombina, puede ser utilizado el juego de aplicación Pantaject® (ver diagrama del juego de aplicación).

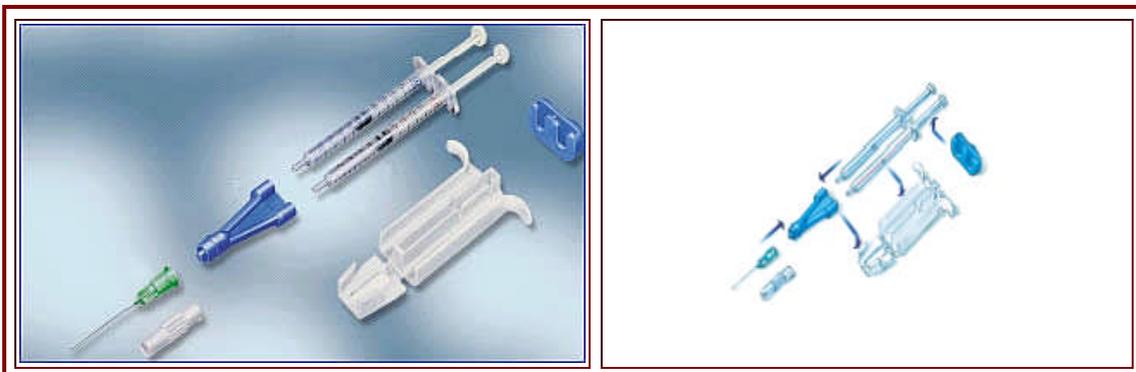
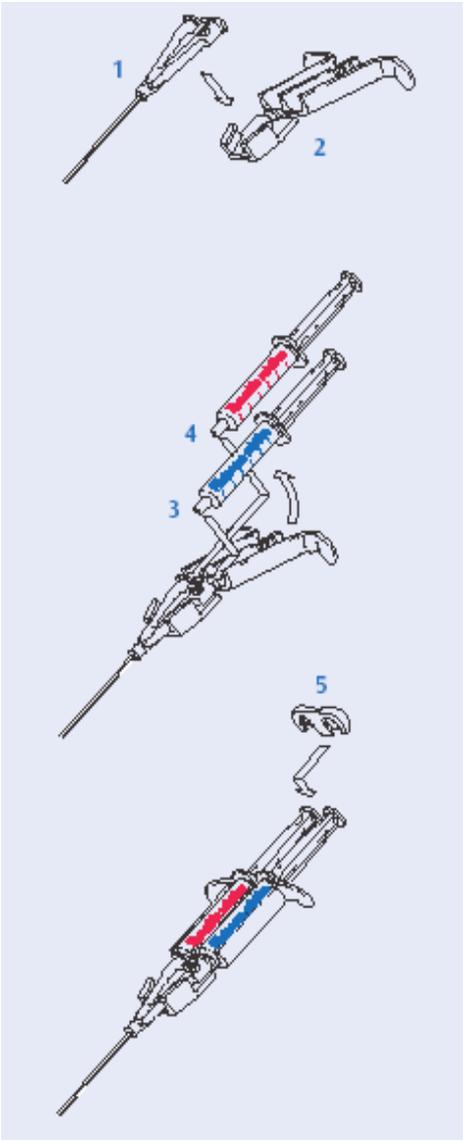
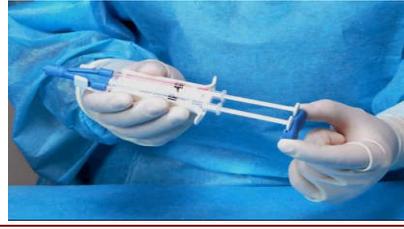


DIAGRAMA DE ENSAMBLE Y APLICACIÓN.

		<p>a) Colocar la pieza bifurcada en Y (1) del aplicador en la porción cónica libre del soporte de las jeringas (2).</p>
	<p>b) Fijar las jeringas llenas con solución de fibrinógeno (escala azul) y con solución de trombina (escala roja) a la pieza en forma de Y (3 y 4).</p>	
	<p>c) Sujetar en el soporte de las jeringas.</p>	
	<p>d) Adapte los émbolos de las jeringas a la placa de empuñadura (5) para impedir el atascamiento de los émbolos de las jeringas y para garantizar un movimiento uniforme hacia adelante utilizando la pieza azul.</p>	
	<p>e) Por último, atornillar el dispositivo para la aplicación en spray o la aplicación con cánula (ambos equipados con un conector Luer - Lock) o la aguja de aplicación en la rama de la unión de la Y.</p>	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

Se realizó un estudio de casos (aquellos que se les colocó 3 ml de sello de fibrina en el lecho quirúrgico) y controles (aquellos a los que no se les aplicó sello de fibrina) aleatorizados y ciego para aquellos que se encargaron de la recolección y vaciado de hojas de datos.

El día de retiro de drenajes se promedió por cada grupo de estudio y se comparó usando una prueba de t.

El análisis de los datos entre ambos grupos, demostraron un mayor tiempo para el retiro de drenajes en el grupo control (sin sello de fibrina) contra el de estudio (con sello de fibrina). Para demostrar esto se compararon las diferencias de las medias con la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann Whitney.

También se empleó la prueba de Kaplan-Meier para comparar el día de retiro de drenajes.

Para ambos grupos se realizó el promedio del drenaje total por paciente, el resultado del drenaje posoperatorio acumulado (media \pm SD) se evaluó a partir del 3er día posoperatorio con énfasis en el cuarto día ya que en algunos casos en ese día los drenajes se empezaron a retirar y principalmente por que el sello de fibrina demuestra su mayor eficacia y comienza a ser fibrinolizado. La comparación estadística para la cantidad de drenaje acumulado para cada enfermo por grupo, se realizó mediante prueba t.

En este estudio se incluyeron a 22 enfermas las cuales cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, total (N=22, Grupo casos, con sello de fibrina = 12 y controles, sin sello = 10). A continuación se muestra la realización del análisis cuantitativo discreto. Se presentan las tablas de frecuencia por grupo. A continuación se muestran las tablas de contingencia y gráficas de distribución por grupos.

FRECUENCIAS

Estadísticos Grupo: Controles

		DÍAS	MILILÍTROS
N	Válidos	10	10
	Perdidos	0	0
Media		15.900	150.394
Error típ. de la media		3.1603	12.6321
Mediana		15.000	143.150
Desv. típ.		9.9938	39.9464
Rango		33.00	113.84
Mínimo		8.00	105.10
Máximo		41.00	218.94
Percentiles	25	8.0000	112.575
	50	15.000	143.150
	75	18.750	185.725

Estadísticos Grupo: Casos

		EDAD	MILILÍTROS
N	Válidos	12	12
	Perdidos	0	0
Media		7.5	121.696
Error típ. de la media		2.3337	11.6081
Mediana		49.000	116.000
Desv. típ.		8.0843	40.2118
Rango		29.00	122.81
Mínimo		39.00	66.00
Máximo		68.00	188.81
Percentiles	25	42.500	85.5750
	50	49.000	116.000
	75	52.000	154.325

Tabla de Frecuencia Grupo: Controles

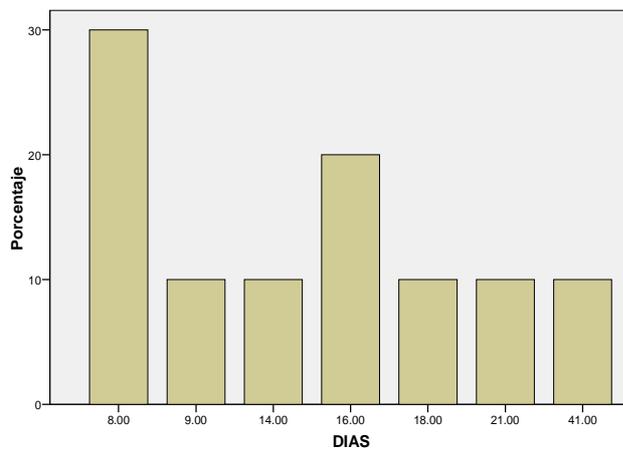
DIAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	8.00	3	30.0	30.0	30.0
	9.00	1	10.0	10.0	40.0
	14.00	1	10.0	10.0	50.0
	16.00	2	20.0	20.0	70.0
	18.00	1	10.0	10.0	80.0
	21.00	1	10.0	10.0	90.0
	41.00	1	10.0	10.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

MILILITROS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	105.10	1	10.0	10.0	10.0
	108.00	1	10.0	10.0	20.0
	114.10	1	10.0	10.0	30.0
	132.30	1	10.0	10.0	40.0
	132.50	1	10.0	10.0	50.0
	153.80	1	10.0	10.0	60.0
	154.90	1	10.0	10.0	70.0
	179.30	1	10.0	10.0	80.0
	205.00	1	10.0	10.0	90.0
	218.94	1	10.0	10.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

DIAS



MILILITROS

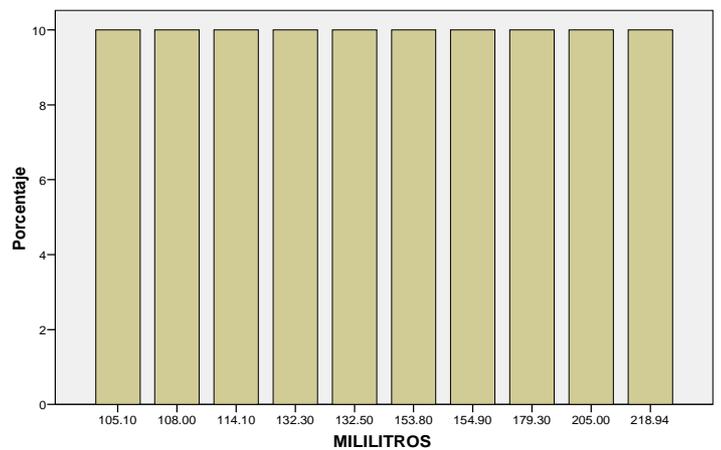


Tabla de Frecuencia Grupo: Casos

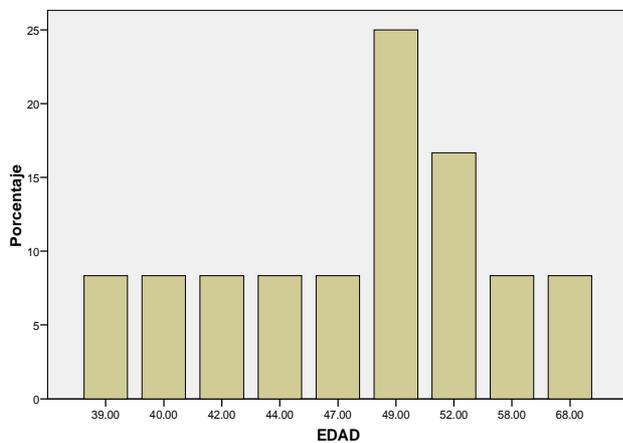
EDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	39.00	1	8.3	8.3	8.3
	40.00	1	8.3	8.3	16.7
	42.00	1	8.3	8.3	25.0
	44.00	1	8.3	8.3	33.3
	47.00	1	8.3	8.3	41.7
	49.00	3	25.0	25.0	66.7
	52.00	2	16.7	16.7	83.3
	58.00	1	8.3	8.3	91.7
	68.00	1	8.3	8.3	100.0
	Total	12	100.0	100.0	

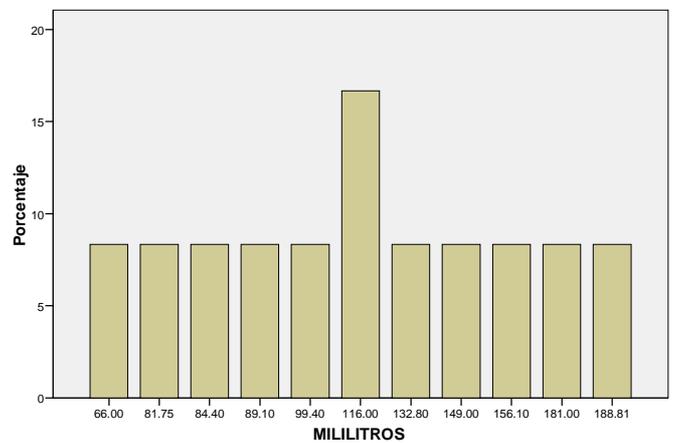
MILILITROS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	66.00	1	8.3	8.3	8.3
	81.75	1	8.3	8.3	16.7
	84.40	1	8.3	8.3	25.0
	89.10	1	8.3	8.3	33.3
	99.40	1	8.3	8.3	41.7
	116.00	2	16.7	16.7	58.3
	132.80	1	8.3	8.3	66.7
	149.00	1	8.3	8.3	75.0
	156.10	1	8.3	8.3	83.3
	181.00	1	8.3	8.3	91.7
	188.81	1	8.3	8.3	100.0
	Total	12	100.0	100.0	

EDAD



MILILITROS



DÍA DE RETIRO DE DRENAJES
CONTROLES CASOS

16	6
8	7
18	5
16	8
8	9
9	8
41	8
14	8
21	7
8	8
	14
	8

Promedio	15.9	8
Media	12.344086	7.571357

CANTIDAD DE FLUÍDO ACUMULADO POR GRUPO

CONTROLES	CASOS
114.1	181
205	116
218.94	84.4
132.5	188.1
132.3	132.8
153.8	81.75
154.9	149
105.1	156.1
179.3	66
108	116
	89.1
	99.4

Promedio	150.394	121.6375
Media	141.59396	109.84362

En el grupo de aplicación de sello de fibrina se asoció con reducciones significativas en el tiempo para el retiro de drenajes y disminuyó la cantidad de fluido comparado con el grupo control.

La media para el tiempo (en días) para el retiro de drenajes fue de 7.5 ± 2.3 días; para el grupo control fue de 12.3 ± 8.4 días ($p \leq 0.05$).

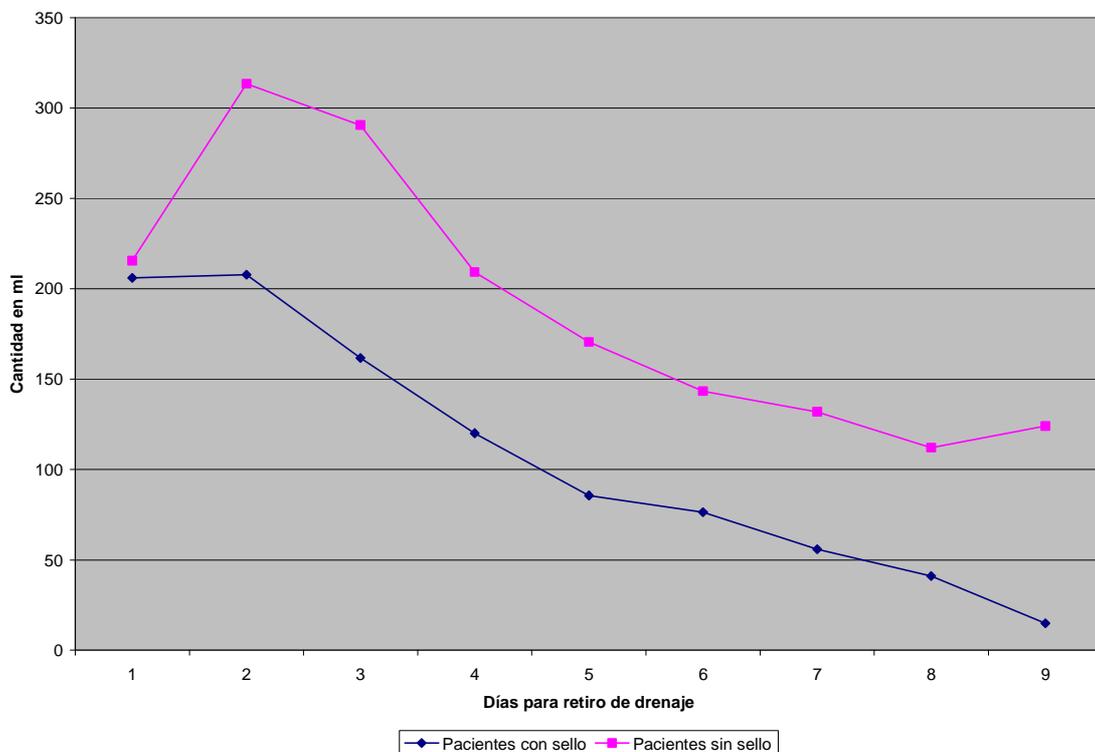


TABLA DE FRECUENCIAS Y DATOS ESTADÍSTICOS DE LA CANTIDAD ACUMULADA DE
FLUÍDO DRENADO POR GRUPOS.

GRUPO DE CONTROLES		GRUPO DE CASOS	
count	40	count	14
mean	112.044792	mean	99.007215
sample variance	4,938.275106	sample variance	3,150.224991
sample standard deviation	70.272862	sample standard deviation	56.126865
minimum	20	minimum	37
maximum	313.4	maximum	207.75
range	293.4	range	170.75
1st quartile	57.250000	1st quartile	66.625000
median	107.250000	median	75.272727
3rd quartile	140.375000	3rd quartile	117.812500
interquartile range	83.125000	interquartile range	51.187500

La significancia estadística también se evaluó usando la prueba de Wilcoxon-Mann Whitney, donde el grupo de casos demostró una reducción de 3.5 días en la media de los días para el retiro de drenajes comparado con el grupo control ($p \leq 0.05$).

DESCRIPTIVOS PARA GRUPO DE CONTROLES

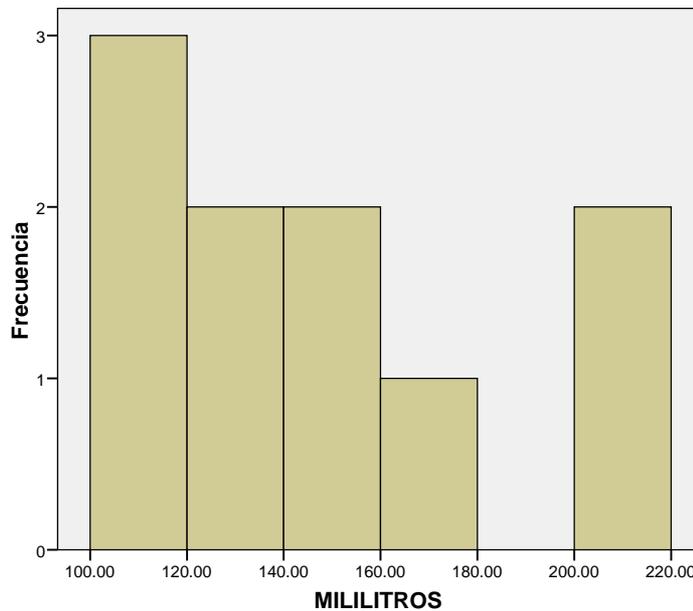
			Estadístico	Error típ.	
MILILITROS	Media		150.3940	12.63218	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	121.8180		
		Límite superior	178.9700		
	Media recortada al 5%		149.1022		
	Mediana		143.1500		
	Varianza		1595.719		
	Desv. típ.		39.94645		
	Mínimo		105.10		
	Máximo		218.94		
	Rango		113.84		
	Amplitud intercuartil		73.15		
	Asimetría		.611	.687	
	Curtosis		-.821	1.334	
	DIAS	Media		15.9000	3.16034
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8.7508	
Límite superior			23.0492		
Media recortada al 5%			14.9444		
Mediana			15.0000		
Varianza			99.878		
Desv. típ.			9.99389		
Mínimo			8.00		
Máximo			41.00		
Rango			33.00		
Amplitud intercuartil			10.75		
Asimetría			1.968	.687	
Curtosis			4.665	1.334	

VALORES EXTREMOS GRUPO: CONTROLES

			Número del Caso	Valor
MILITROS	Mayores	1	3	218.94
		2	2	205.00
		3	9	179.30
		4	7	154.90
		5	6	153.80
	Menores	1	8	105.10
		2	10	108.00
		3	1	114.10
		4	5	132.30
		5	4	132.50
DIAS	Mayores	1	7	41.00
		2	9	21.00
		3	3	18.00
		4	1	16.00
		5	4	16.00
	Menores	1	10	8.00
		2	5	8.00
		3	2	8.00
		4	6	9.00
		5	8	14.00

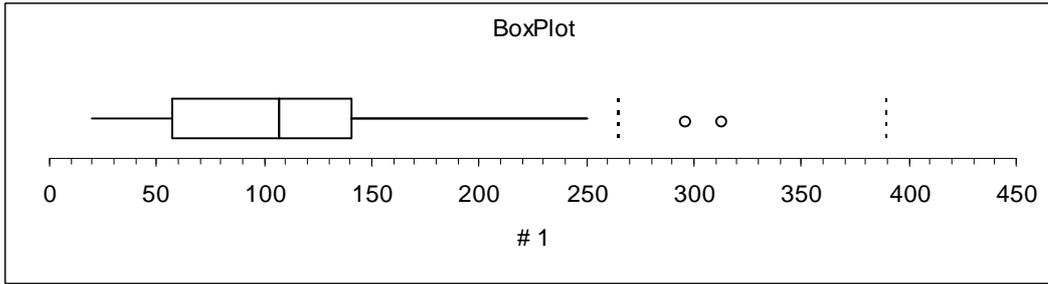
MILITROS GRUPO: CONTROLES

Histograma



Media =150.39
 Desviación típica =39.946
 N =10

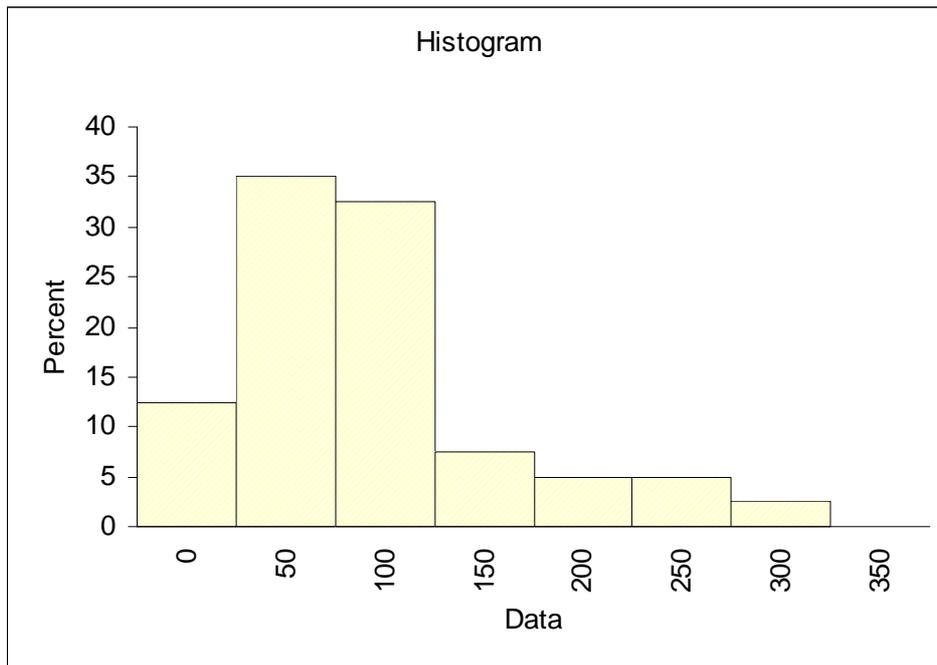
DIAGRAMA DE CAJA: GRUPO CONTROLES



Frequency Distribution - Quantitative

<i>Data</i>							<i>cumulative</i>	
<i>lower</i>		<i>upper</i>	<i>midpoint</i>	<i>width</i>	<i>frequency</i>	<i>percent</i>	<i>frequency</i>	<i>percent</i>
0.000	<	50.000	25.000	50.000	5	12.5	5	12.5
50.000	<	100.000	75.000	50.000	14	35.0	19	47.5
100.000	<	150.000	125.000	50.000	13	32.5	32	80.0
150.000	<	200.000	175.000	50.000	3	7.5	35	87.5
200.000	<	250.000	225.000	50.000	2	5.0	37	92.5
250.000	<	300.000	275.000	50.000	2	5.0	39	97.5
300.000	<	350.000	325.000	50.000	1	2.5	40	100.0

40 100.0



Regression Analysis

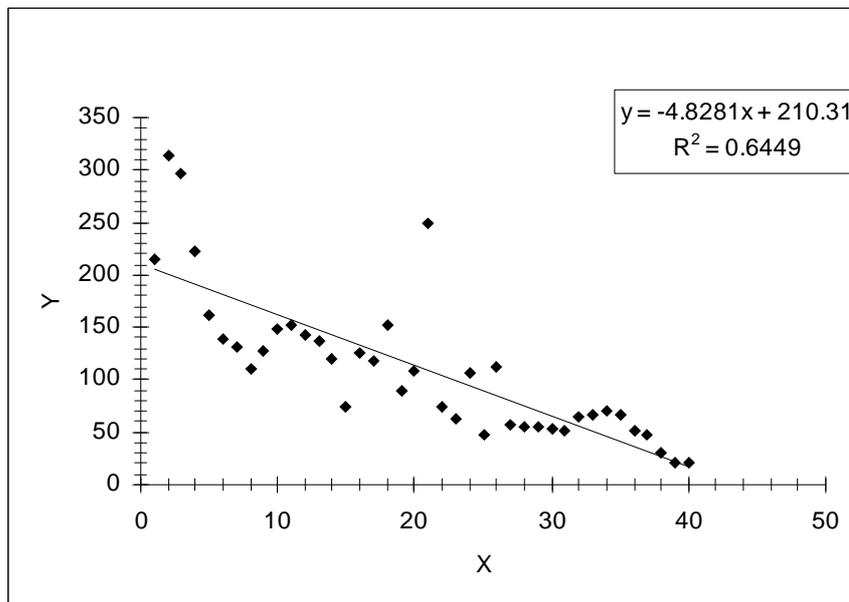
r^2 0.654 n 40
 r -0.809 k 1
 Std. Error 41.887 Dep. Var. Y

ANOVA table

Source	SS	df	MS	F	p-value
Regression	125,922.3993	1	125,922.3993	71.77	2.77E-10
Residual	66,670.3299	38	1,754.4824		
Total	192,592.7291	39			

Regression output

variables	coefficients	std. error	t (df=38)	p-value	confidence interval	
					95% lower	95% upper
Intercept	211.6866	13.4980	15.683	3.49E-18	184.3613	239.0119
X1	-4.8606	0.5737	-8.472	2.77E-10	-6.0220	-3.6991



DESCRIPTIVOS PARA GRUPO: CASOS

		Estadístico	Error típ.
MILILITROS	Media	121.6967	11.60816
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	
		96.1473 147.2461	
	Media recortada al 5%	121.0624	
	Mediana	116.0000	
	Varianza	1616.992	
	Desv. típ.	40.21184	
	Mínimo	66.00	
	Máximo	188.81	
	Rango	122.81	
	Amplitud intercuartil	68.75	
	Asimetría	.401	.637
	Curtosis	-1.013	1.232

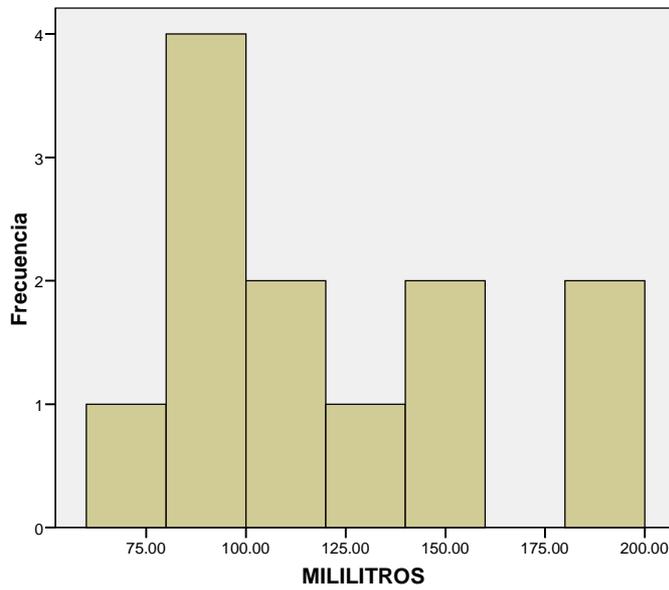
DIAS	Media	8.0000	.62765
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	6.6186 9.3814
	Media recortada al 5%	7.8333	
	Mediana	8.0000	
	Varianza	4.727	
	Desv. típ.	2.17423	
	Mínimo	5.00	
	Máximo	14.00	
	Rango	9.00	
	Amplitud intercuartil	1.00	
	Asimetría	1.910	.637
	Curtosis	5.810	1.232

Valores Extremos

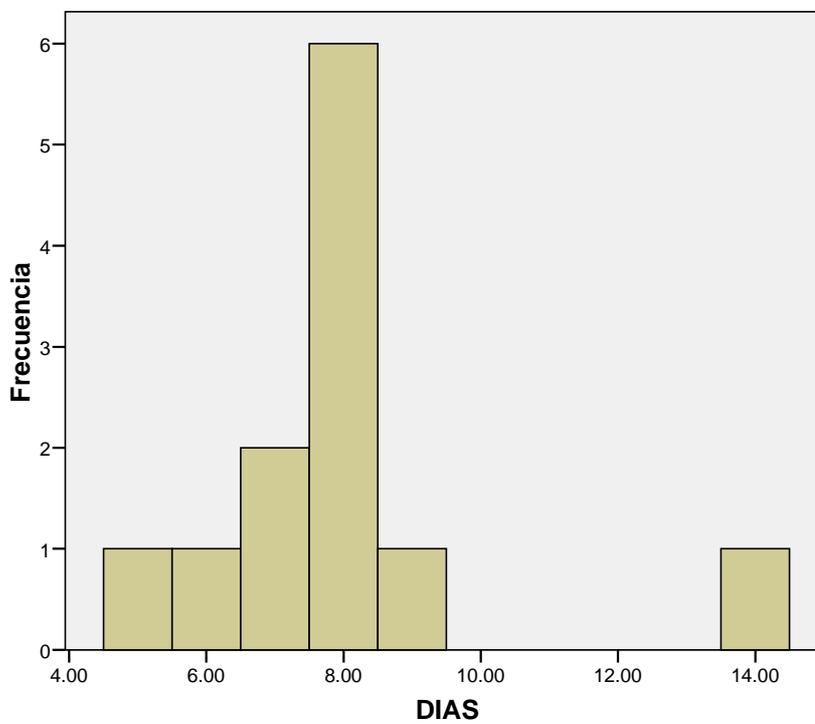
			Número del caso	Valor
MILILITROS	Mayores	1	4	188.81
		2	1	181.00
		3	8	156.10
		4	7	149.00
		5	5	132.80
	Menores	1	9	66.00
		2	6	81.75
		3	3	84.40
		4	11	89.10
		5	12	99.40
DIAS	Mayores	1	11	14.00
		2	5	9.00
		3	4	8.00
		4	6	8.00
		5	7	8.00(a)
	Menores	1	3	5.00
		2	1	6.00
		3	9	7.00
		4	2	7.00
		5	12	8.00(b)

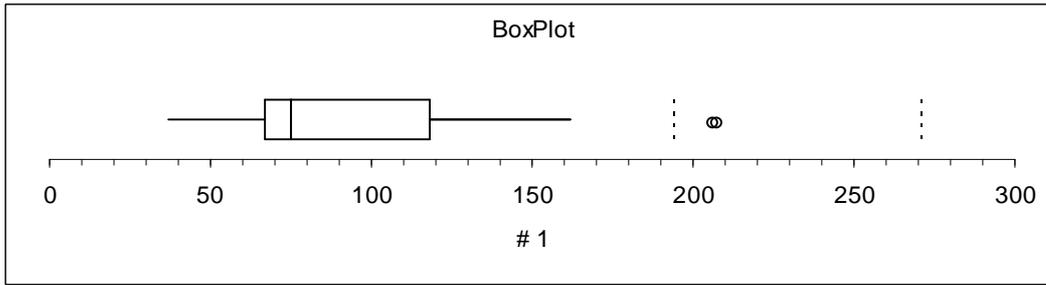
MILILITROS GRUPO: CASOS

Histograma



Histograma

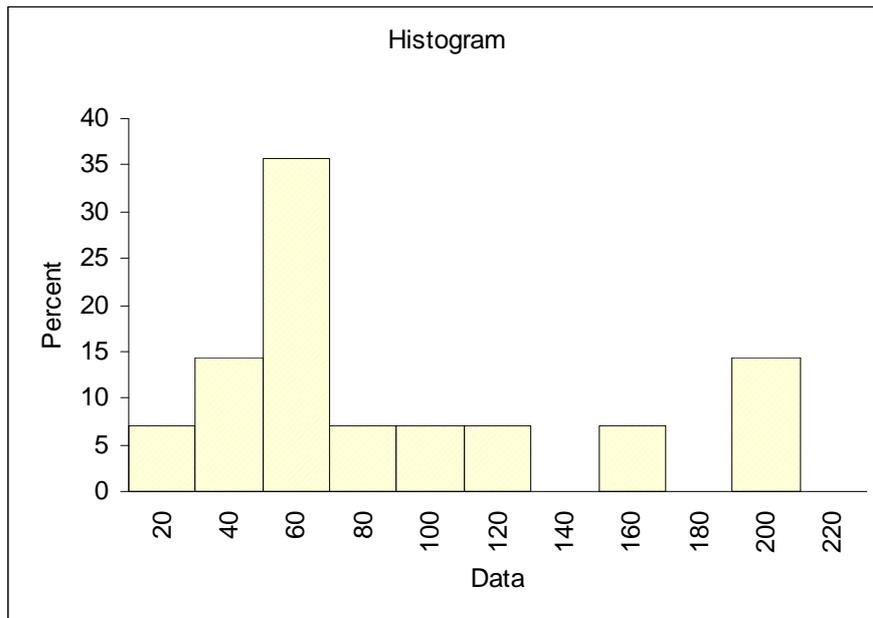




Frequency Distribution - Quantitative

<i>Data</i>					<i>cumulative</i>			
<i>lower</i>		<i>upper</i>	<i>midpoint</i>	<i>width</i>	<i>frequency</i>	<i>percent</i>	<i>frequency</i>	<i>percent</i>
20.000	<	40.000	30.000	20.000	1	7.1	1	7.1
40.000	<	60.000	50.000	20.000	2	14.3	3	21.4
60.000	<	80.000	70.000	20.000	5	35.7	8	57.1
80.000	<	100.000	90.000	20.000	1	7.1	9	64.3
100.000	<	120.000	110.000	20.000	1	7.1	10	71.4
120.000	<	140.000	130.000	20.000	1	7.1	11	78.6
140.000	<	160.000	150.000	20.000	0	0.0	11	78.6
160.000	<	180.000	170.000	20.000	1	7.1	12	85.7
180.000	<	200.000	190.000	20.000	0	0.0	12	85.7
200.000	<	220.000	210.000	20.000	2	14.3	14	100.0

14 100.0



Regression Analysis

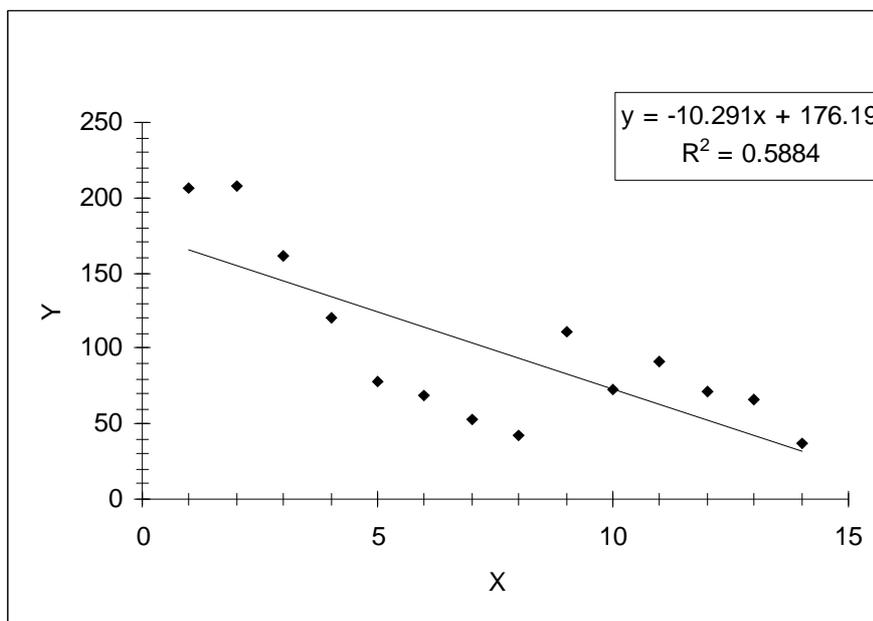
r^2 0.588 n 14
 r -0.767 k 1
 Std. Error 37.480 Dep. Var. Y

ANOVA table

Source	SS	df	MS	F	p-value
Regression	24,095.4880	1	24,095.4880	17.15	.0014
Residual	16,857.4368	12	1,404.7864		
Total	40,952.9249	13			

Regression output

variables	coefficients	std. error	t (df=12)	p-value	confidence interval	
					95% lower	95% upper
Intercept	176.1932	21.1584	8.327	2.49E-06	130.0929	222.2935
X1	-10.2915	2.4849	-4.142	.0014	-15.7057	-4.8773



La media para la cantidad de fluido acumulado al cuarto día (media \pm SD) se redujo significativamente en el grupo de casos de 109.8 ± 35 mL comparado con 141.5 ± 78 mL. del grupo control. ($p \leq 0.05$).

La siguiente tabla muestra los datos demográficos de los 22 pacientes y muestra que los datos son comparables en edad, peso, talla, tipo histológico de cáncer, así como etapa clínica de la American Joint Comite on Cancer. Ambos grupos también fueron comparables respecto al sus

estudios paraclínicos como tiempo de protrombina y trombina, cuenta plaquetaria así como el número de ganglios removidos durante la disección axilar.

DATOS DEMOGRÁFICOS

	controles n= 10	casos n= 12
Edad	56 ± 14	58 ± 16
Talla	162 ± 5	160 ± 6
Peso	73 ± 14	76 ± 16
IMC	28 ± 6	31 ± 8
Tipo cáncer: adenocarcinoma	90%	95%
Estadio clínico: AJCC I-II	100%	95%

Se observó claramente una mayor presentación de complicaciones en el grupo control 50% (5 de 10) contra el grupo de casos en el cual únicamente se presentó en el 8.3% (1 de 12). La principal complicación en el grupo de controles fue la formación de seromas. En el grupo de pacientes con sello de fibrina solamente se presentó una enferma con complicación que fue un seroma que nunca permitió la integración de los colgajos y necrosis de bordes teniendo que remitir el caso a la especialidad de Cirugía plástica y reconstructiva, podría justificarse esta complicación ya que la paciente fue la única de todo el estudio en estadio clínico IV y la cirugía que se realizó fue una mastectomía de rescate.

COMPLICACIONES

	controles n= 10		casos n= 12	
Seroma	5	50%	1	9%
Hematoma	0			
Infección de herida	0			
Linfedema	0			
Necrosis de colgajos	0		1	9%
Coagulo en drenaje	0			
Otros	0			

En ambos grupos de estudio no se reportó complicaciones por el uso de derivados de fibrina, así como infecciones de heridas.

DISCUSIÓN

El uso de sellos de fibrina puede disminuir la duración y la cantidad de fluido drenado en pacientes sometidos a mastectomía radical modificada con disección axilar como parte del tratamiento de enfermos con cáncer de mama.

La aplicación de 3 ml de sello de fibrina en el lecho quirúrgico presentó una disminución cercana al 30% de la media en el tiempo para el retiro de drenajes ($p \leq 0.05$) y una reducción del 23% en la cantidad de fluido acumulado hacia el 4° día posoperatorio ($p \leq 0.05$).

La incidencia de complicaciones fue estadísticamente significativa teniendo un mayor índice de complicaciones las enfermas en las que no se aplicó el sello de fibrina.

La literatura existente actual sobre la eficacia del sello de fibrina para reducir la formación de seroma es controversial. El número de variables puede contribuir al fracaso de demostrar la eficacia del uso del sello de fibrina como lo es el tamaño de la muestra, dosis inadecuada del sello y la técnica de aplicación. Si la los colgajos de la herida son inmediatamente afrontados posterior a la aplicación del sello de fibrina mejora la calidad del sellado e integración del mismo.

Consideramos que el uso del sello de fibrina puede ser efectivo para los fines del estudio que son reducir la cantidad de fluido drenado, así como para el pronto retiro de drenajes y como consecuencia no se prolonga la aplicación de su segunda fase del tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia) por alguna complicación propia de este tipo de cirugía.

Es viable el empleo de este tipo de derivado de fibrina en este hospital ya que además de contarle en cuadro básico como hemostático puede aunarle la característica de disminuir los tiempos para retiro de drenajes y cantidad de fluido.

El costo aproximado por mililitro de sello de fibrina es de aproximadamente 1200 pesos, costo aproximado de paciente 4600 pesos. El potencial ahorro al usar el sello de fibrina puede maximizarse al demostrar la seguridad de disminuir el uso de drenajes, así como disminuye costos de horas hombre por consultas subsecuentes para tratar las complicaciones.

El índice de confianza del estudio es del 95% con un grado de dispersión del 6%, aunque los valores de la p es estadísticamente significativo y el grado de confianza es alto en este estudio consideramos que es pertinente aumentar el tamaño de la muestra y en un periodo mayor de tiempo para ver si es reproducible.

CONCLUSIONES

El uso de 3 ml de sello de fibrina disminuye la cantidad de fluido drenado del lecho quirúrgico, así como favorece un retiro temprano de drenajes con una menor incidencia de complicaciones en pacientes sometidos a mastectomía radical con disección axilar comparado con el grupo de enfermas en los que no se colocó sello de fibrina.

Como consecuencia de esto las pacientes no retrasan su segunda fase de tratamiento oncológico (quimioterapia y/o radioterapia).

ANEXO

Consentimiento informado

INFORMACION GENERAL

Algunos cánceres de mama precisan para su adecuado tratamiento de la amputación de la glándula mamaria (mastectomía). Este procedimiento puede seguirse de una reconstrucción de la mama, en la misma operación o con posterioridad. El tipo de anestesia requerida será la indicada por el anestesiólogo. Es posible que, durante o después de la cirugía, sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados. Para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa. También es necesario que advierta de posibles alergias a medicamentos, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicamentos actuales o cualquier otra circunstancia.

DE LA MASTECTOMIA

La cirugía requiere de la confirmación histológica del tumor antes de la operación, o durante la propia intervención (biopsia intraoperatoria). Dicha intervención consiste en la extirpación de la mama afectada de cáncer preservado el músculo pectoral mayor, y de los ganglios linfáticos de la axila. También cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionar un tratamiento más adecuado.

RIESGOS DE LA MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como los debidos a la situación vital del paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad; y los específicos del procedimiento).

Riesgos Asociados a la Mastectomía

- Hemorragia
- Hematoma, serosa y/o absceso
- Dehiscencia de la herida
- Cicatrices retráctiles e hipertróficas
- Necrosis de colgajos de piel

Riesgos Asociados a la Linfadenectomía

- Hemorragias; lesión de los nervios de la axila
- Hematoma, seromas y/o absceso
- Dehiscencia, retracción, hipertrofia de la cicatriz
- Parestesia del brazo (hormigueo)
- Edema del brazo, limitación de la movilidad y disminución de fuerza en el brazo.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven, con tratamiento médico, pero pueden llegar a requerir una intervención, en algunos casos de urgencia.

Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo el de mortalidad, si bien esta posibilidad es bastante infrecuente.

De cualquier forma, si ocurriera una complicación, debe saber que todos los medios técnicos de este Centro Hospitalario están disponibles para intentar solucionarla.

Autoriza en caso necesario la aplicación de sello de fibrina y al utilizar medicamentos preparados a partir de sangre humana no se puede excluir totalmente la transmisión de enfermedades infecciosas mediante la transmisión del agente infectante. Esto es también aplicable para patógenos de naturaleza hasta ahora desconocida.

Algunos virus, como el parvovirus B19 o hepatitis A, son particularmente difíciles de remover o inactivar al mismo tiempo. Parvovirus B19 puede afectar seriamente a mujeres embarazadas seronegativas o a individuos inmunocomprometidos. Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones alérgicas o hipersensibilidad (por ejemplo, disnea, salpullido, urticaria e hipotensión), continuándose en casos de insolación hasta estado de choque. Estas reacciones pueden presentarse especialmente si el preparado se aplica repetidamente o si se administra en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas bovinas o a otros constituyentes del producto.

Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse inmediatamente la administración del producto y deberá iniciarse un tratamiento apropiado que cumpla con los estándares médicos actuales para el tratamiento del choque.

FICHA TÉCNICA DEL SELLO DE FIBRINA BERIPLAST® 3ml.

Beriplast ® p Combi-set

(Concentrado de proteínas humanas coagulables)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Combi-Set I: Para la preparación de la solución de fibrinógeno, consiste del frasco 1 y 2 unidos a través de un dispositivo de transferencia.

Principios activos: 0.5 ml 1 ml 3 ml

Frasco 1: fibrinógeno concentrado

Polvo total liofilizado 57.5- 116 mg 115-233 mg 345-698 mg

Fibrinógeno (fracción de proteína de plasma humano) 32.5-57.5 mg 65-115 mg 195-345 mg

Factor XIII de coagulación (fracción de proteína de plasma humano) 20-40 U* 40-80 U* 120-240 U*

Frasco 2: solución de aprotinina

Aprotinina de pulmón bovino 500 KIU** 1,000 KIU** 3,000 KIU**

Correspondiendo a 0.28 PEU*** 0.56 PEU*** 1.67 PEU***

Volumen 0.5 ml 1 ml 3 ml

Combi-Set II: Para la preparación de la solución de trombina, consiste del frasco 3 y 4 unidos a través de un dispositivo de transferencia.

Principios activos:

Frasco 3: trombina

Polvo total liofilizado 2.45-5.55 mg 4.9-11.1 mg 14.7-33.3 mg

Fracción de proteína de plasma humano con actividad de trombina 200-300 U.I. 400-600 U.I. 1,200-1,800 U.I.

Frasco 4: cloruro de calcio

Cloruro de calcio dihidratado 2.95 mg 5.9 mg 17.7 mg

Volumen 0.5 ml 1.0 ml 3.0 ml

* Una unidad corresponde a la actividad de factor XIII de 1 ml de plasma citratado fresco (mezclas de plasmas) de donadores sanos.

** KIU = Unidades inactivadoras de kininogenina.

*** PEU = Unidades de la Farmacopea Europea (1 PEU es equivalente a 1,800 KIU).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: BERIPLAST® P puede utilizarse en forma local como tratamiento de apoyo en todas las disciplinas quirúrgicas, incluyendo las especialidades endoscópicas para lograr: adhesión/sellado del tejido, soporte de suturas, hemostasis. Además puede utilizarse para la hemostasia en el tratamiento endoscópico de hemorragias de úlceras gastroduodenales.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacológicas: El sistema de adhesión de fibrina inicia en la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. El fibrinógeno queda convertido en fibrina por la acción de la trombina. La fibrina así formada es entonces entrelazada por el factor XIII, creando una red mecánicamente estable, con buenas propiedades de adhesión. La aprotinina se agrega al adhesivo de fibrina para prevenir una fibrinólisis excesivamente rápida.

Farmacocinética: BERIPLAST® P se metaboliza de la misma forma que la fibrina endógena por fibrinólisis y fagocitosis. BERIPLAST® P únicamente se aplica en forma local y tiene un efecto inmediato.

CONTRAINDICACIONES: Sangrado arterial o venoso intenso. Hipersensibilidad a las proteínas bovinas u otros componentes del producto.

PRECAUCIONES GENERALES: Debe cuidarse que las partes del cuerpo fuera del área de aplicación estén cubiertas para impedir que la aplicación del producto produzca adhesión de tejidos en sitios no deseados.

Nota especial en aplicación local: Como en cada aplicación puede presentarse daño tisular, independientemente del producto. En los casos de inyección local por tratamiento endoscópico en sangrados gastrointestinales, los daños tisulares pueden conducir a la formación de hematomas intramurales presentando como síntomas: dolor abdominal, náuseas o vómitos dentro del 1er. y 3er. día después de la aplicación. En pacientes con hematoma intramural de la pared duodenal, se ha registrado en la literatura casos aislados de pancreatitis. No obstante, los diagnósticos diferenciales de pancreatitis deben evaluarse cuidadosamente.

Al utilizar medicamentos preparados a partir de sangre humana no se puede excluir totalmente la transmisión de enfermedades infecciosas mediante la transmisión del agente infectante. Esto es también aplicable para patógenos de naturaleza hasta ahora desconocida.

Algunos virus, como el parvovirus B19 o hepatitis A, son particularmente difíciles de remover o inactivar al mismo tiempo. Parvovirus B19 puede afectar seriamente a mujeres embarazadas seronegativas o a individuos inmunocomprometidos.

Para reducir el riesgo de transmisión de agentes infectantes, se aplican estrictos controles en la selección de donadores y donaciones. Adicionalmente en el proceso de fabricación de BERIPLAST® P, se incluyen etapas de remoción y/o inactivación.

BERIPLAST® P, se obtiene exclusivamente a partir de plasmas que han resultado con pruebas negativas por los anticuerpos de VIH-1, VIH-2, VHC y para el antígeno de superficie HB. Los niveles plasmáticos de ALAT (GPT) no deben ser mayores del doble del valor normal específico del método de prueba utilizado.

Adicionalmente en el pool de plasma se determina por PCR (reacción de la cadena de polimerasa) la no reactividad al RNA del VHC y VIH-1, así como al DNA del VHB y en el proceso de producción de BERIPLAST® P, se consideran varios pasos que contribuyen a la eliminación/inactivación de virus; como es el tratamiento con calor de la preparación en solución acuosa a 60°C por 10 horas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: La seguridad de BERIPLAST® P para el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos no se ha establecido en pruebas clínicas controladas. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para determinar los daños y/o seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y el desarrollo pre y post-natal. Existe experiencia limitada con respecto a la administración de BERIPLAST® P en mujeres embarazadas.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones alérgicas o hipersensibilidad (por ejemplo, disnea, salpullido, urticaria e hipotensión), continuándose en casos de

insolación hasta estado de choque. Estas reacciones pueden presentarse especialmente si el preparado se aplica repetidamente o si se administra en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas bovinas o a otros constituyentes del producto.

Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse inmediatamente la administración del producto y deberá iniciarse un tratamiento apropiado que cumpla con los estándares médicos actuales para el tratamiento del choque.

En caso de ser necesario, deberá proporcionarse el siguiente tratamiento:

Reacciones moderadas: Administrar corticosteroides y antihistamínicos.

Reacciones graves o que ponen en riesgo la vida (por ejemplo, choque anafiláctico), dependiendo de la gravedad de la reacción: Inyecte inmediatamente adrenalina lentamente por vía intravenosa.

Altas dosis de corticosteroides lentamente por vía intravenosa.

Si es necesario, un reemplazo de volumen y oxígeno.

BERIPLAST® P únicamente debe administrarse localmente. No se administre por vía intravenosa, ya que si se administra de manera involuntaria por vía intravenosa pueden presentarse complicaciones tromboembólicas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: No se han realizado estudios formales sobre la interacción con otros medicamentos; sin embargo, experiencias con productos similares, comparables o soluciones de trombina, se puede inferir que BERIPLAST® P puede ser desnaturalizado después de exponerse con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Algunas de estas sustancias deben ser removidas hasta su eliminación antes de aplicar BERIPLAST®P. BERIPLAST® P no debe mezclarse con otros medicamentos que no formen parte del producto.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: No se conocen alteraciones o incompatibilidades con BERIPLAST® P.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Estudios de toxicidad en dosis unitarias en diferentes especies de animales de laboratorio no han mostrado signos de toxicidad aguda.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: El volumen de BERIPLAST® P que debe administrarse y la frecuencia de aplicación, deberán determinarse de acuerdo a las necesidades clínicas del paciente. La dosis se determinará principalmente pero no de manera limitante de acuerdo al tipo de cirugía, extensión del área de aplicación y el número de aplicaciones.

La aplicación de BERIPLAST® P deberá ser de manera individual de acuerdo al tratamiento fisiológico. En estudios clínicos, el intervalo en dosis individuales es de 0.5 a 4 ml. Para algunos tratamientos (por ejemplo, trauma en el hígado, sellado en quemaduras con superficies extensas) se puede requerir la aplicación de grandes volúmenes (10 o más mililitros).

El volumen inicial de BERIPLAST® P que debe aplicarse a un área anatómica objetiva, debe ser suficiente para cubrir completamente el área de aplicación propuesta. De ser necesario, puede repetirse la aplicación.

Método de administración:**Observaciones:**

Preparación de las soluciones: Llevar BERIPLAST® P a temperatura ambiente. (No exceder de 25°C).

Sacar de la caja, el soporte de cartón (que contiene los Combi-Sets I y II) y colocarlo en posición vertical.

No abra el paquete estéril, deje los Combi-Sets I y II en la base de cartón.

Reconstituya cada juego separadamente.

Aplicar presión fuerte a la parte superior de los Combi-Sets verticales con el fin de transferir los solventes del frasco ampula de solvente (2/4) al frasco ampula de liofilizado (1/3).

El solvente se lleva al vacío vía el dispositivo de transferencia.

Posteriormente deje reposar a temperatura ambiente. El proceso de reconstitución queda terminado después de 1 ó 2 minutos. Las soluciones se encuentran normalmente listas para ser usadas en cuestión de algunos minutos; burbujas de aire podrían ocasionar que la solución viscosa pareciera turbia, pero dicha turbidez no interfiere.

Note que la fecha y hora de reconstitución deberá indicarse en el espacio vacío de la base de cartón (lado derecho).

Asegúrese de que los Combi-Sets I y II se mantengan en posición vertical una vez reconstituidos.

Antes de utilizarlas, abra el empaque estéril y desconecte los frascos ampula vacíos (2 y 4) más los dispositivos de transferencia.

Incline el frasco ampula 1 (solución de fibrinógeno) y extraer el contenido en una jeringa de tuberculina (escala azul). Extraer por completo el contenido del frasco ampula 3 (solución de trombina) en una segunda jeringa de tuberculina (escala roja) (en el caso de BERIPLAST® P de 3 ml utilice las jeringas estériles de 5 ml marcadas con las escalas roja y azul, respectivamente).

Las soluciones no utilizadas deberán eliminarse adecuadamente.

Aplicación: Antes de aplicar BERIPLAST® P, la superficie de la herida deberá encontrarse lo más seca posible.

Separar la aplicación de la solución del fibrinógeno y la solución de la trombina: Aplicar la solución de fibrinógeno al sitio del tejido que requiera adhesión y recubrir inmediatamente con la solución de trombina.

Los tejidos que requieran adhesión deben fijarse en su lugar durante unos minutos hasta lograr la adhesión provisional.

Aplicación con Pantaject®: Para una aplicación conjunta de la solución de fibrinógeno y de la solución de trombina, puede ser utilizado el juego de aplicación Pantaject®.

Colocar la pieza bifurcada en Y (3) del aplicador en la porción cónica libre del soporte de las jeringas (4).

Fijar las jeringas llenas con solución de fibrinógeno (escala azul) y con solución de trombina (escala roja) a la pieza en forma de Y.

Sujételas en el soporte de las jeringas (4).

Adapte los émbolos de las jeringas a la placa de empuñadura (5) para impedir el atascamiento de los émbolos de las jeringas y para garantizar un movimiento uniforme hacia adelante. En el caso del equipo de 3 ml fijar las jeringas desechables estériles de 5 ml utilizando la pinza azul.

Por último, atornillar el dispositivo para la aplicación en spray (6) o la aplicación con cánula (7) (ambos equipados con un conector Luer-Lock) o la aguja de aplicación en la rama de la unión.

Para cubrir heridas grandes, el adhesivo de fibrina puede dispersarse utilizando el aplicador de spray o utilizarse en combinación con mallas de colágeno.

Antes de emplear Pantaject® en las heridas, el sistema debe revisarse para detectar obstrucciones, hay que controlar siempre la libre circulación dentro del sistema. En ningún caso empujar el émbolo de la jeringa contra la resistencia hallada. Si la interrupción de la aplicación del adhesivo de fibrina con el aplicador Pantaject® se prolonga, hay que proceder a cambiar la cánula de aplicación, pues el proceso de coagulación transcurre rápidamente y puede producir la obstrucción de la cánula. Para dicho propósito, las presentaciones de BERIPLAST® P de 0.5 ml y 1 ml contienen dos dispositivos para aplicación en spray y la presentación de 3 ml contiene tres dispositivos para aplicación en spray; cada paquete contiene dos agujas de aplicación.

Mediante la aplicación de una presión uniforme a la placa de empuñadura, como el caso de una inyección, el adhesivo de fibrina es dispersado a partir del dispositivo para aplicación en spray en forma de aerosol fino uniforme. La distancia aconsejable es de 10-20 cm. Se forma una fina película de adhesivo de fibrina sobre el tejido que deba ser recubierto. Toda solución no utilizada debe desecharse adecuadamente.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Hasta ahora no se conocen síntomas de sobredosis de BERIPLAST® P.

PRESENTACIONES:

BERIPLAST® P Combi-Set 0.5 ml:

Caja con un Combi-Set I: Para la preparación de la solución de fibrinógeno, que consiste de:

Frasco ampula 1 con polvo liofilizado de fibrinógeno concentrado.

Frasco ampula 2 con solución de aprotinina.

Dispositivo de transferencia.

Un Combi-Set II: Para la preparación de la solución de trombina, que consiste de:

Frasco ampula 3 con polvo liofilizado de trombina.

Frasco ampula 4 con solución de cloruro de calcio.

Dispositivo de transferencia.

Un equipo de administración: Pantaject® para BERIPLAST® P Combi-Set 0.5 ml/1 ml.

BERIPLAST® P Combi-Set, 1 ml:

Caja con un Combi-Set I: Para la preparación de la solución de fibrinógeno, que consiste de:

Frasco ampula 1 con polvo liofilizado de fibrinógeno concentrado.

Frasco ampula 2 con solución de aprotinina.

Dispositivo de transferencia.

Un Combi-Set II: Para la preparación de la solución de trombina, que consiste de:

Frasco ampula 3 con polvo liofilizado de trombina.

Frasco ampula 4 con solución de cloruro de calcio.

Dispositivo de transferencia.

Un equipo de administración: Pantaject® para BERIPLAST® P Combi-Set 0.5 ml/1 ml.

BERIPLAST® P Combi-Set, 3 ml:

Caja con un Combi-Set I: Para la preparación de la solución de fibrinógeno, que consiste de:

Frasco ampola 1 con polvo liofilizado de fibrinógeno concentrado.

Frasco ampola 2 con solución de aprotinina.

Dispositivo de transferencia.

Un Combi-Set II: Para la preparación de la solución de trombina, que consiste de:

Frasco ampola 3 con polvo liofilizado de trombina.

Frasco ampola 4 con solución de cloruro de calcio.

Dispositivo de transferencia.

Un equipo de administración: Pantaject® para BERIPLAST® P Combi-Set 3 ml.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: BERIPLAST® P debe almacenarse a una temperatura entre 2° y 8°C. No se congele.

Una vez reconstituidos los concentrados de trombina y fibrinógeno, las soluciones se mantienen estables de 15° a 25°C, durante 24 horas si se almacenan en el empaque estéril sin abrir y durante 8 horas si se almacena fuera del empaque estéril.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: BERIPLAST® P no deberá utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el empaque. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado. Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. Este medicamento debe aplicarse en pacientes cuidadosamente seleccionados y en hospitales de alta especialidad. Deséchese después de su uso los accesorios de administración. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Información exclusiva para médicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1907; 46:1-10
2. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Cancer* 1948; 2:7-13.
3. Madden JL, Kandalaf S, Bourque R. Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 1972; 175: 624-627.
4. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15-years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy breast group. *Clin Oncol.* 1996; 14: 1558-1564.
5. Slichert Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al. Danish randomized trial comparing conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Natl Cancer Inst Monog* 1992 ; 11 : 19-25
6. Calle R, Pilleron P, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer: ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978;42:2045-2053
7. FNCLCC. Standards, options et recommandations. Cancers du sein infiltrants non métastatiques Montrouge: John Libbey Eurotext, 2001.
8. Fisher B, Dignam. Wolmark N, Mamounas E, Constantino. Poller W et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and Bowel project B-17. / *Clin Onco*/ 1998; 16:441-452.
9. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delle Donne V, Rouanet P et al. *Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase 111 trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet* 2000; 355:528-533.
10. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Onco*/1996; 14: 754-763.
11. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong Det al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial.
12. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancers: long-term results. *Eur Cancer Clin Onco*/1986; 22: 1085-1089.
13. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Eur Cancer* 1990; 26 : 668-670.
14. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur Can..*

15. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Mariolese RG et al. Effect of preoperative chemotherapy on local regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and Bowel project B-18. *Clin Oncol.* 1997; 1S: 2483-2493.
16. Gaskel D, Hawkins RA, de Carterests S, Chetty U, Sangsteri K, Forrest AP. Indications for primary Tamoxifen therapy in elderly women with breast cancer. *Br. Surg* 1992; 79: 1317-1320.
17. Scholl 5M, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq IR, Durand JC et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: 56. *Eur J Concer* 1994; 30A: 645-652.
18. Calitchi E, Otmegzguine Y, Feuilhade F, Piedbois P, Pavlovitch JM, Srun S et al. External irradiation prior to conservative surgery for breast cancer treatment. *Int Rad Oncol Phys* 1991; 21: 325-329
19. Fisher S, Anderson S, Redmond C, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years offollow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer, *N Engl/ Med*) 995 ; 333: 456-1461.
20. Iacobson PB, Danforth DN, Cowan KH, D'angelo T, Steinberg SM, PierceLetal. Ten year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-91.
21. Cuilleret J. - Anatomie topographique. Descriptive et fonctionnelle. - *Simap (Editions)*. éd.. Paris. 1977. pp. 87- 94.
22. Rouviere H. - Anatomie humaine. - *Masson et Cie*, éd., Paris, 1970, pp. 528-531.
23. Uyttenbroeck F - Aspects chirurgicaux en cancéro- logie gynécologique et mammaire. - *Masson et Cie*, éd. Paris. 1983. pp. 109-146.
24. Breast. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.
25. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al.: Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma Implications for management. *Ann Surg* 222 (4): 549-59; discussion 559-61, 1995.
26. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al.: Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 89 (7): 1502-11, 2000.
27. Breast. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.
28. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al.: Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20 (17): 3628-36, 2002.
29. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al.: Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 21 (17): 3244-8, 2003.
30. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al.: Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 127 (11): 1013-22, 1997

31. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 86 (3): 429-38, 1999
32. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al.: Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 50 (7): 1309-14, 1982.
33. Page DL, Lagios MD: Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 75 (6): 1219-22; discussion 1223-7, 1995
34. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77 (11): 2267-74, 1996
35. McCormick B, Radiation Therapy Oncology Group: Phase III Randomized Study of Whole Breast Radiotherapy Versus Observation With or Without Optional Tamoxifen in Women With Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ of the Breast, RTOG-9804, Clinical trial, Closed.
36. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90 (18): 1371-88, 1998.
37. Fisher B, Fisher ER, Redmond C, et al.: Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 7 (3): 147-60, 1986.
38. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al.: erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (18): 1346-60, 1998.
39. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al.: Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 18 (10): 2059-69, 2000.
40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16): 1233-41, 2002
41. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92 (14): 1143-50, 2000.
42. Abrams JS, Phillips PH, Friedman MA: Meeting highlights: a reappraisal of research results for the local treatment of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 (24): 1837-45, 1995.
43. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (5): 941-7, 1992.
44. Schmidt-Ullrich R, Wazer DE, Tercilla O, et al.: Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (4): 733-8, 1989.
45. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, et al.: The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (2): 291-9, 1997.

46. Jardines L, Fowble B, Schultz D, et al.: Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery* 118 (5): 803-9, 1995.
47. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al.: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22 (1): 17-22, 1996.
48. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al.: The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 8 (1): 113-8, 1990.
49. Whelan TJ, MacKenzie RG, Levine M, et al.: A randomized trial comparing two fractionation schedules for breast irradiation postlumpectomy in node-negative breast cancer. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 19: A-5, 2a, 2000.
50. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al.: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 (15): 1143-50, 2002.
51. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15 (3): 963-8, 1997.
52. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345 (19): 1378-87, 2001.
53. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, et al.: Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (2): 381-93, 1997.
54. Chabner E, Nixon A, Gelman R, et al.: Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 16 (6): 2045-51, 1998.
55. Haas JA, Schultz DJ, Peterson ME, et al.: An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the University of Pennsylvania experience. *Cancer J Sci Am* 4 (5): 308-15, 1998 Sep-Oct.
56. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al.: BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 16 (5): 1642-9, 1998.
57. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al.: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 328 (22): 1587-91, 1993.
58. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351 (10): 971-7, 2004.
59. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al.: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351 (10): 963-70, 2004.
60. Smith IE, Ross GM: Breast radiotherapy after lumpectomy--no longer always necessary. *N Engl J Med* 351 (10): 1021-3, 2004.
61. Barth RJ Jr, Danforth DN Jr, Venzon DJ, et al.: Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 126 (5): 574-7, 1991.

62. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al.: Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 191 (1): 1-6; discussion 6-8, 2000.
63. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al.: Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 232 (1): 1-7, 2000.
64. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al.: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349 (9069): 1864-7, 1997
65. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91 (4): 368-73, 1999
66. Kern KA: Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 189 (6): 539-45, 1999.
67. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, et al.: Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 176 (6): 532-7, 1998.
68. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349 (6): 546-53, 2003.
69. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (30): 7703-20, 2005.
70. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al.: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98 (9): 599-609, 2006.
71. Cunningham BL: Breast reconstruction following mastectomy. In: Najarian JS, Delaney JP, eds.: *Advances in Breast and Endocrine Surgery*. Chicago, Ill: Year Book Medical Publishers, 1986, pp 213-226.
72. Feller WF, Holt R, Spear S, et al.: Modified radical mastectomy with immediate breast reconstruction. *Am Surg* 52 (3): 129-33, 1986.
73. Kuske RR, Schuster R, Klein E, et al.: Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 339-46, 1991.
74. Clarke M, Collins R, Darby S, et al.: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366 (9503): 2087-106, 2005.
75. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al.: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 93 (13): 979-89, 2001.
76. Whelan TJ, NCIC-Clinical Trials Group: Phase III Randomized Study of Adjuvant Breast Radiotherapy With or Without Regional Radiotherapy in Women With Previously Resected, Early Stage, Invasive Breast Cancer, CAN-NCIC-MA20, Clinical trial, Closed.
77. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355 (9217): 1757-70, 2000.

78. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337 (14): 956-62, 1997.
79. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al.: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 6 (7): 1107-17, 1988.
80. Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, et al.: Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 24 (24): 3927-32, 2006.
81. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al.: Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 16 (8): 2625-31, 1998.
82. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al.: Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6 (8): 557-65, 2005.
83. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al.: Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 354 (9188): 1425-30, 1999.
84. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, et al.: No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 16 (4): 1374-9, 1998.
85. Meek AG: Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 83 (12 Suppl American): 2788-97, 1998.
86. Swedborg I, Wallgren A: The effect of pre- and postmastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder-joint mobility, and gripping force. *Cancer* 47 (5): 877-81, 1981.
87. Powell S, Cooke J, Parsons C: Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 18 (3): 213-20, 1990.
88. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, et al.: Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 361-7, 1991.
89. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, et al.: Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 326 (12): 781-5, 1992
90. Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr, et al.: Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84 (16): 1245-50, 1992.
91. Fraass BA, Roberson PL, Lichter AS: Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (3): 485-97, 1985.
92. Inskip PD, Stovall M, Flannery JT: Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 (13): 983-8, 1994.
93. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al.: Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with

breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 14 (10): 2731-7, 1996.

94. Shapiro CL, Manola J, Leboff M: Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (14): 3306-11, 2001.

95. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al.: Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 19 (4): 931-42, 2001.

96. Giuliano AE, American College of Surgeons Oncology Group: Phase III Prognostic Study of Sentinel Node and Bone Marrow Micrometastases in Women With Stage I or IIA Breast Cancer, ACOSOG-Z0010, Clinical trial, Closed.

97. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al.: Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 19 (3): 628-33, 2001.

98. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al.: Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 40 (4): 321-9, 1997.

99. Berg CD, Swain SM: Results of Concomitantly Administered Chemoradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 4 (4): 226-235, 1994.

100. Kuukasjärvi T, Kononen J, Helin H, et al.: Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 14 (9): 2584-9, 1996

101. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, et al.: Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. *J Clin Oncol* 5 (10): 1534-45, 1987.

102. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr, et al.: Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10 (6): 976-83, 1992.

103. Aberkz WJ, Silver B, Henderson IC, et al.: The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 58 (6): 1214-8, 1986.

104. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, et al.: Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 293-8, 1991.

105. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al.: Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11 (1): 44-8, 1993.

106. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, et al.: The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 299-310, 1991.

107. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al.: Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (2): 285-91, 1992.

108. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al.: Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (4): 851-8, 1990.

109. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al.: Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 14 (8): 1215-21, 2003.
110. Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 669-734.
111. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al.: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14 (8): 2197-205, 1996.
112. American Cancer Society. *Cancer facts and figures*. New York: American Cancer Society; 1994.
113. Winchester DJ, Menck HR, Winchester DP. National treatment trends for ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 1997; 132:660- 665
114. Tejler G, Aspergren K. Complications and hospital stay after surgery for breast cancer a prospective study of 385 patients. *Br J Surg* 1985; 72: 542-544.
115. Sierra DH. Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties, and clinical applications. *J Biomater Appl* 1993; 7: 309-352
116. Lindsey WH, Masterson T, Spotnitz WD, et al. Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model. *Arch Surg* 1990; 125: 305-307.
117. Budd DC, Cochran RC, Sturtz DL, Fouty WJ. Surgical morbidity after mastectomy operations. *Am J Surg* 1978; 135: 218-220.
118. Aitken DR, Hunsaker R. Prevention of seroma following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 327-330
119. Spotnitz WD. Fibrin sealant in the United States: clinical use and the University of Virginia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 482-485.
120. Radosevich M, Goubran HA, Burnouf T. Fibrin sealant: science rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang* 1997; 72: 133-143.
121. Moore M, Burak William et al. Fibrin Sealant Reduces the Duration and Amount of Fluid Drainage after Axillary Dissection: A Randomized Prospective Clinical Trial. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 591-599.
122. Lindsey WH, Masterson TM, Spotnitz WD, ET AL. Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model. *Arch Surg* 1990; 125: 305-7.
123. Sitzmann JV, Dufresne C, Zuidema GD. The use of sclerotherapy for treatment of postmastectomy wound seromas. *Surgery* 1983; 93:345-7.
124. Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:483-7.
125. mCcARTHY m, Martin JK, Wells DC, et al. An aborted, prospective, randomized trial of sclerotherapy for prolonged drainage after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 418-20.

126. Aitken DR, Hunsaker R, James AG. Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 327-30.
127. Harada RN, Pressler VM, Mc Namara JJ. Fibrin glue reduces serosa formation in the rat after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:450-4.
128. O'Dwyer PJ, O'Higgins NJ, James AG. Effect of closing dead space on incidence of seroma after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 55-6.
129. Lindsey WH, Masterson TM, Llaneras M, et al. Seroma prevention using fibrin glue during modified radical neck dissection in a rat model. *Am J Surg* 1988; 156: 310-3
130. Bergel S. Uber Wirkungen des Fibrins Dtsch Med Wochenschr 1909; 35:633.
131. Cronkite EP, Lozner EL, Deaver JM. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA* 1944; 124: 976-8.
132. Matras H, Dinges HP, et al. Zur nahtlosen interfazikularen nerventransplantation im tierexperiment. *Wien Med Wochenschr* 1972; 122: 517.
133. Spangler HP, Braun F. et al. Die locale anwendung von fibrinogen und kollagen zur blutstillung der herzchirurgie. *Wien Med Wochenschr*. 1976; 126: 86.
139. Fisher B, Bauer M, Wickerham D.L, Redmond C.K, Fisher E.R - Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-1557
140. Chetty U, Kirkpatrick A. E, Anderson T.L. Localization and excision of occult breast lesion. *J. Surg* 1983. 70: 607 -610.
141. Haagensen C.D. A personal experience with Halsted's radical mastectomy. *Ann Surg*, 1984, 199,143-150.
142. Halsted. The results of operation for the cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. - *Ann Surg* 1894,20. 497.
143. Hourtoulle F.G. - Chirurgie des tumeurs du sein. - *Encycl Méd Chir (Paris-France). Techniques Chirurgicales Gynécologie*. 41970. 3.23.02, 24 p.
144. Veronesi N., Saccozzi R., Del Vecchio M. et al - Comparison of radical mastectomy with quadrantectomy, dissection, and radiotherapy in patients with operable cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981, 305:6-11.
145. Fisher S, Sauer M, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, Cruz AS et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer and NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-1557
146. Recht A, Houlihan MI. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1995; 76: 1491-1512.
147. Cabanes PA, Salmon R, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C et al, Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 1245-1248

148. Classe JM, Dupre PF, François T, Robard S, Theard JL, Dravet F, Axillary padding is an alternative to clodes suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy. *Arch Surg* 2002 ; 137 : 169-173

148. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol n° 4). V; Significance of axillary nodal micra and macrometastases. *Cancer* 1978; 42: 2032-2038.

149. Garnier JM, Hamy A, Classe JM, Laborde O, Sagot P, Lopes P et al. Une nouvelle approche du creux axillaire: lymphadénectomie fonctionnelle et capitonnage. *Gynécol Obstét Biol Reprod* 1993; 22 : 2377-2382

150. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 143-149

151. Petrek IA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* 1998; 83:2776-2781.

152. Gaskel DJ, Hawkins RA, de Carterets S, Chetty U, Sangster K, Forrest AP. Indications for primary Tamoxifen therapy in elderly women with breast cancer. *Br Surg* 1992; 79: 1317-1320.