



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN
PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. MÓNICA MONZÓN VARGAS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JAIME ARTURO ALFARO ALFARO

DR. ROLANDO ÁLVAREZ VALERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ





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.

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

AUTORIZACIONES

DR. AQUILES R. AYALA RUIZ

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

Dr. Jaime Arturo Alfaro Alfaro

Dr. Rolando Álvarez Valero

Asesores de tesis

Gineco-Obstetras

Centro Médico ABC

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

Agradecimientos

A mis padres y a mis amigos de la infancia que estuvieron a mi lado desde que inicie este largo camino de medicina.

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	5-6
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	
Proceso de coagulación	7
Hemostasis intraoperatoria	8
Clasificación y características de hemostáticos tópicos	9-11
Hemostáticos y su uso en cirugía de mínima invasión	12
Uso de hemostáticos en histerectomía (aplicación sobre cúpula vaginal)	12
Planteamiento Del Problema	13
Justificación	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño del estudio	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Universo de estudio	15
Metodología y procedimientos generales	16
Aspectos éticos	17
Análisis estadístico	17
RESULTADOS	18-26
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS	29-30

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción:

En las últimas décadas los avances tecnológicos han permitido lograr cada vez con mayor eficacia una hemostasis intraoperatoria efectiva. Existe una gran variedad de productos hemostáticos para su aplicación tópica durante cirugía abierta, así como para procedimientos de mínima invasión. La histerectomía es la cirugía ginecológica que se realiza con mayor frecuencia a nivel mundial y es cada vez más frecuente que el ginecólogo utilice algún tipo de hemostático sobre la cúpula vaginal por lo que resulta de vital importancia que el cirujano este familiarizado con las características de cada uno de los hemostáticos disponibles en su medio, su mecanismo de acción, tiempo de preparación así como sus potenciales efectos adversos.

Objetivos: Caracterizar la población de pacientes que son sometidas a histerectomías y uso de hemostáticos en nuestro medio (Centro Hospitalario Privado de Tercer Nivel de Atención), reconocer las indicaciones más frecuentes para el uso y selección de hemostáticos y la asociación de desenlaces adversos con el uso de estos.

Material y métodos:

Estudio de casos y controles uni-céntrico en el que se incluyeron todas las histerectomías realizadas en 2014 y 2017. Los datos se obtuvieron de la plataforma electrónica de expedientes clínicos OnBase. Se obtuvieron variables demográficas, antropométricas, clínicas y estudios de laboratorio. Se consideró antecedente de cirugías abdominopélvicas, peso del útero y coagulopatías para calcular el riesgo de sangrado y la complejidad del procedimiento quirúrgico como factores de riesgo a priori para uso de hemostático y desenlaces adversos.

Se realizó un análisis multivariado que incluye la construcción de modelos utilizando variables con significancia estadística en el análisis bivariado y la regresión logística binaria para la estimación de los Odds ratio ajustados mediante pasos sucesivos. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas se consideró significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1 y SPSS v 21.0 IBM.

Resultados:

Se incluyeron un total de 551 pacientes de 575 expedientes revisados. Los síntomas principales asociados con mayor frecuencia a la decisión de efectuar histerectomía fueron sangrado uterino anormal (93.1%) y dolor (56.4%), como etiología más frecuente obtuvimos un 65.3% de miomatosis y en 25.2% de adenomiosis. El 2.7% de nuestra población se encontraba bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios y el 1.3% con anticoagulantes.

En nuestro hospital la vía de abordaje principal para realizar histerectomía fue la laparoscópica que represento 84.4%, seguida de la abdominal 14.5% y la vía vaginal fue la menos frecuente con 1.1%. En cuanto al cierre de la cúpula vaginal en histerectomías con abordaje laparoscópico observamos una preferencia por el cierre vaginal con 46.9% mientras que un 37.3% correspondió al cierre por vía laparoscópica.

En un total de 170 casos se utilizaron hemostáticos que correspondió a un 30.9% de la población estudiada. Se observó un incremento en la tendencia de uso de hemostáticos significativa: de 2014 vs 2017 con una frecuencia de 76 (24.6%) vs. 92 (38.5%), ($p < 0.01$).

Al comparar el grupo de pacientes con hemostáticos vs pacientes sin uso de hemostáticos se encontró una mayor frecuencia de cáncer como antecedente así como antecedente de cirugía previa sin diferencias en el resto de las variables sociodemográficas.

No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al volumen de sangrado ni complicaciones pero si se obtuvo una diferencia en cuanto a días de estancia intrahospitalaria con una $p = 0.005$. Los tipos más frecuentes de hemostáticos fueron Tissucol, Surgiflo y Surgicel, se realizó un análisis comparativo entre desenlaces como: reingreso, sangrado mayor a 100 ml, transfusión y duración total del procedimiento quirúrgico encontrando que en el grupo de pacientes que fueron tratadas con TISUCOL se reportó un mayor tiempo quirúrgico con 134 +/- 63.4 minutos vs. 108 +/- 56.3 y 99.09 +/- 45.64 ($p = 0.006$).

La frecuencia de reingreso fue de 4.9% con un intervalo de tiempo de tiempo de 8 +/- 7.1 días entre el egreso y el reingreso. ($n = 27$). Las causas más frecuentes de reingreso fueron dolor 55.6%, fiebre 14.8%, sangrado 14.8%,

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

otros 33.3%. Se analizaron factores de riesgo para uso de hemostáticos y reingreso por complicaciones. (solo se incluyeron los grupos con elementos suficientes para realizar los cálculos). El análisis multivariado no reveló factores de riesgo independientes adicionales para los diversos tipos de hemostáticos y complicaciones tras controlar variables sociodemográficas y las relacionadas con el tipo de cirugía, tipo de sutura o antecedentes médicos entre los grupos.

Conclusiones:

Gracias al uso de hemostáticos se pueden evitar lesiones térmicas secundarias al uso de energía y nos evita la complejidad de suturas intra o extracorpóreas minimizando el tiempo quirúrgico. Sin embargo, desde su salida al mercado se han reportado diversos efectos adversos secundarios a su uso. El estudio que presentamos concluye que el uso de hemostáticos no previene ni causa efectos adversos adicionales en mujeres que se someten a histerectomía tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de pacientes que explicara la predilección para el uso de hemostáticos, lo que sugiere que más bien podría estar relacionado con la preferencia del cirujano y su uso de manera profiláctica.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Proceso de coagulación

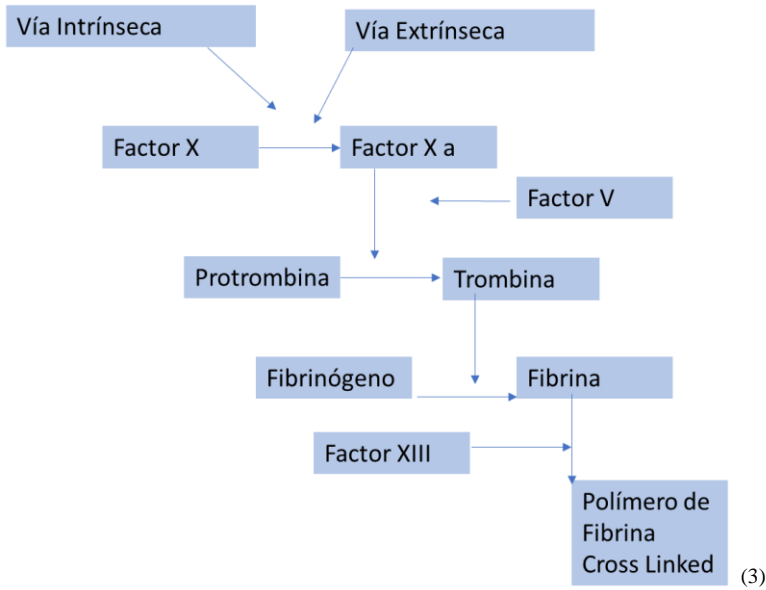
El conocimiento de los mecanismos de hemostasia normales, así como sus alteraciones es un principio básico para poder practicar de manera segura cualquier procedimiento quirúrgico.

El proceso hemostático normal se puede dividir en 4 fases:

- 1) Contracción vascular: la túnica de la media muscular de arterias y arteriolas se contrae al lesionarse causando vasoespasmo lo que disminuye el flujo sanguíneo
- 2) El daño endotelial provoca la formación de un taponamiento plaquetario al causar adhesión de las plaquetas bajo la influencia del factor de Von Willebrand. La agregación plaquetaria es seguida por cambios conformacionales y liberación de sustancias que potencian la agregación y que activan directamente la trombina
- 3) Inicia la segunda fase del proceso de hemostasis, se activa la cascada de coagulación, clásicamente se describía en 2 vías: extrínseca e intrínseca. La extrínseca (factor activador tisular) y la vía intrínseca (intravascular), que se unen en una vía común en la cual el Factor X escinde protrombina a trombina , formando un complejo enzimático que escinde a su vez fibrinógeno soluble a monómeros de fibrina que formara una malla de fibrina entrecruzada que servirá de base para el coagulo.
- 4) Modulación del proceso de coagulación a través de antitrombina y TFPI (inhibidor del factor tisular) que son reguladores negativos de la cascada de coagulación. Proteinas C y S inhiben Factores V y VII. Y como parte del proceso de curación, enzimas proteolíticas como: la plasmina (activada por el activador tisular de plasminógeno o uroquinasa) , desintegra el coagulo de fibrina a productos de degradación , restaurando la circulación sanguínea.

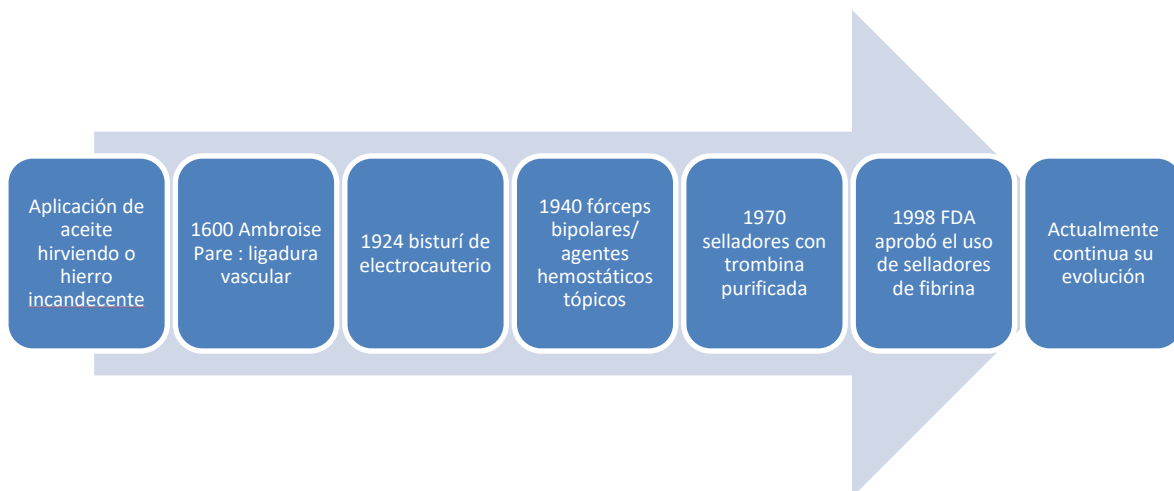
El proceso de hemostasia es un balance muy fino entre realizar una coagulación adecuada sin provocar trombosis generalizada y el contrarrestar el mecanismo de formación del trombo sin que esto ocasione procesos de diátesis hemorrágica. ⁽¹⁻³⁾

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.



Hemostasis intraoperatoria

La hemostasia es un pilar fundamental de cualquier procedimiento quirúrgico. Hasta el siglo XVII los cirujanos lograban la hemostasia a través de procedimientos cruentos como la aplicación de aceite hirviendo y cauterización de heridas con hierros incandescentes.



Una gran variedad de agentes hemostáticos se encuentra actualmente disponible para el uso rutinario durante procedimientos quirúrgicos. En laparoscopia han revolucionado la forma de operar haciendo mucho más sencillo e inocuo lograr una hemostasia efectiva.

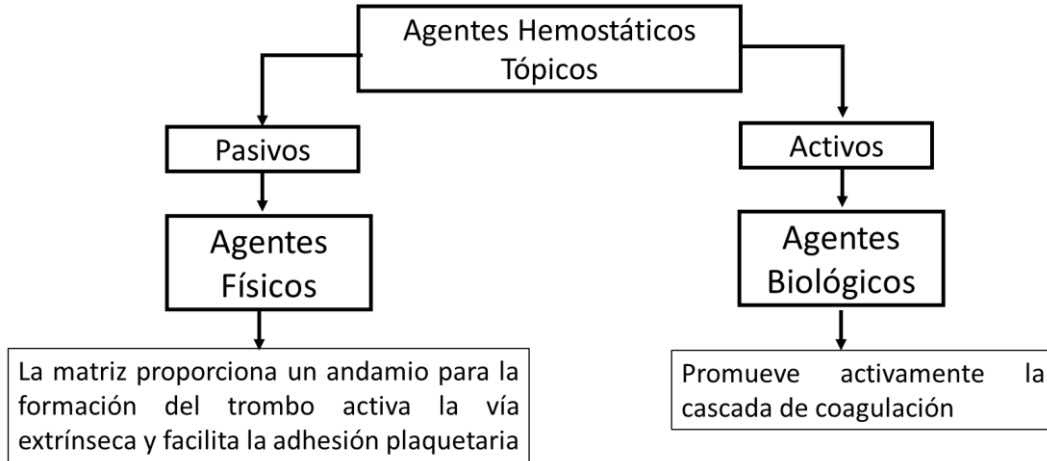
Los hemostáticos tópicos representan una alternativa para técnicas de cirugía estándar como uso de electrocauterio y suturas. Son particularmente útiles para sangrado en capa, en estructuras sensibles y de difícil acceso y en pacientes con alteraciones en la cascada de coagulación.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Clasificación y características de hemostáticos tópicos

MECANISMO DE ACCIÓN, INDICACIONES Y APLICACIONES CLÍNICAS:

Podemos dividir a los agentes hemostáticos tópicos en agentes físicos (sustratos pasivos) y agentes biológicos (activos). (ver tabla 2). Los primeros promueven la hemostasia de una manera pasiva y los segundos aumentan la actividad de la cascada de coagulación.



(4-6)

Categoría I Grupo de Hemostáticos	Categoría II Grupo de selladores	Categoría III Grupo de adhesivos
MECANICOS (PASIVOS)	SELLADORES DE FIBRINA	CIANOCRILATO
Matriz de celulosa regenerada oxidada	POLIMEROS DE POLIETILENGLICOL	ALBUMINA Y GLUTARALDEHIDO
Matriz de Gelatina Porcina	ALBUMINA Y GLUTARALDEHIDO	SELLADORES DE FIBRINA
Esferas de polisacárido microporoso	CIANOCRILATO	
Colágeno bovino microfibrilar		
ACTIVOS: Trombina		
LIQUIDOS : Gelatinas +Trombinas		
SELLADORES DE FIBRINA: Pool de plasma humano		

(3,4, 7-11)

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Efectos adversos reportados en la literatura:

Cantidades excesivas de productos (hemostáticos) con una lenta degradación pueden servir de medio de cultivo para infecciones.

Existen numerosos reportes clínicos en los que factores adversos como urgencia durante el procedimiento quirúrgico, transfusiones y tiempo operatorio prolongado están asociados a incremento de incidencia de infección de herida quirúrgica y frecuentemente coexisten con la necesidad de uso de agentes hemostáticos por lo que el análisis del hemostático como factor de riesgo independiente puede tener sesgo de confusión. Se recomienda que tras haber alcanzado una hemostasia adecuada se retire el exceso de agente hemostático.

Otros efectos adversos que se reportan en la literatura son: alteración del proceso cicatrizal de la herida (con formación de granuloma) asociado al uso de colágena microfibrilar, gelatina de esponja y cianoacrilato. ^(10,11)

La trombina de origen bovino se puede asociar con hipotensión, reacciones anafilácticas, coagulopatía inmune secundaria a anticuerpo anti factor V antibovino que tiene reacción cruzada con el endógeno y los productos derivados de productos hematológicos tienen la posibilidad teórica de contraer infecciones que se transmiten por vía hemática.

Agentes hemostáticos de gelatina pueden servir como nido de infección y abscesos y han sido reportados como promotores de crecimiento bacteriano. Compresión cerebral y espinal secundaria a la acumulación de fluido estéril. También se han reportado reacciones a cuerpo extraño (encapsulamiento) de fluido y hematoma en sitios de colocación.⁽¹²⁾

Hemostáticos Tópicos	Tipos	Ejemplo	Tiempo de absorción	Características	Efectos adversos	Costo y Complejidad de Preparación
Agentes Mecánicos	Matriz de celulosa regenerada oxidada	Surgicel (vegetal)	14 días (2 semanas)	Malla estéril que inhibe proteasas y elastasas dificultando su reabsorción	Factor de riesgo para infección y formación de adherencias (23)	\$ +++
	Matriz de Gelatina	Gelfoam Surgifoam (porcino)	4-6 semanas	Esponja o polvo. Absorbe 40 veces su peso y se expande 200%	Incrementa la incidencia de infección, granuloma y formación de fibrosis	
	Esferas de polisacárido microporoso	Arista (sintética) MPH	24- 48 hrs	Polvo de papa. Rápida absorción y bajo precio	No causa reacciones de cuerpo extraño ni actúa como nido de infección	
	Colágeno microfibrilar	Actifoam, Avitene/ Avitene (bovino)	3 meses (8-10 semanas)	Malla o / sal ácida absorbible de colágeno bovino	Puede ocasionar CIV con uso de sistemas de recuperación intraoperatoria de sangre Granuloma /reacción alérgica	
Agentes Biológicos (Activos)	Trombina Tópica (bovina, humana, recombinante)	Polvo liofilizado presentación en spray o aplicación en jeringa En fluido: Combinación matriz de gelatina +trombina: FloSeal (bovino), Surgiflo (porcino) REABSORCION 6-8 SEMANAS				\$\$/ \$\$\$ (en fluido) ++
	Selladores de fibrina (fibrinogeno+trombina humana o bovina)	Fibrinógeno + Factor XII + Solución con Trombina y Ca+ (pool de plasma) Sellador de fibrina en spray : Tisseel, Evicel, TachoSil, Evarrest, CryoSeal		REABSORCION INMEDIATA	Posibilidad de transmisión de enfermedades Edematización Formación de anticuerpos (trombina bovina)	\$\$\$ +++

(1,3,5-8)

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Hemostáticos y su uso en cirugía de mínima invasión

La cirugía de mínima invasión ha continuado su expansión y de forma paralela ha evolucionado la instrumentación laparoscópica y las tecnologías para lograr hemostasis: desde instrumentos que ocupan energía bipolar avanzada hasta los nuevos y cada vez más variados agentes hemostáticos. Estos productos tan variados funcionan a través de mecanismos y vías diferentes pero el resultado final es incrementar la habilidad del cuerpo de activar la cascada de coagulación y por lo tanto optimizar la hemostásis. (14, 5) Conforme ha seguido evolucionando la cirugía de mínima invasión ha crecido la necesidad de nuevos dispositivos que permitan enfrentar estos nuevos desafíos incluyendo técnicas hemostáticas endoscópicas más adecuadas para su uso endoscópico y con mayor efectividad.

¿Cuáles han sido los obstáculos para el desarrollo de hemostáticos que puedan utilizarse de manera endoscópica?

- 1) El acceso limitado por el diámetro de los diferentes puertos quirúrgicos que restringe el tamaño de los productos hemostáticos
- 2) Muchos productos son friables y tienden a adherirse en los puertos de acceso
- 3) Durante la colocación del producto este puede adherirse inintencionadamente a otros tejidos no deseados debido a la dificultad que representa el posicionamiento bajo las limitantes de una visión en 2-D

Es por eso por lo que se han desarrollado aplicadores más largos, especiales para introducir por los puertos laparoscópicos el hemostático.

Mucha de la literatura actual confirma el incremento en la tendencia de uso de agentes hemostáticos sobre todo durante procedimientos ginecológicos de mínima invasión (laparoscopia). (13-16)

Uso de hemostáticos en histerectomía (aplicación sobre cúpula vaginal y sus potenciales efectos adversos)

La histerectomía es una de las cirugías más practicadas en mujeres. En los últimos años se ha vuelto tendencia la utilización de agentes hemostáticos tópicos para controlar el sangrado de la cúpula vaginal, posterior la disección del pliegue vesical y en el lecho linfático durante linfadenectomía. (17-19)

Históricamente el riesgo de infecciones quirúrgicas asociadas a este procedimiento ha sido causa de morbilidad significativa sin embargo en revisiones recientes se calcula en 2.7%.⁽⁴⁾ Se ha sugerido un aumento en el riesgo de formación de abscesos pélvicos secundario al uso de hemostáticos en cúpula vaginal. Se ha propuesto que la formación de coágulos de fibrina, potencializados por la habilidad del agente hemostático puede atrapar los debris tisulares y proteger así a las bacterias de

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

los mecanismos de defensa inmunológica, lo que facilitaría su proliferación y subsecuente formación de absceso. ⁽²⁰⁻²³⁾

Planteamiento del problema

¿Existe un riesgo incrementado para la incidencia de desenlaces adversos en procedimientos quirúrgicos en los que se utilizó algún tipo de hemostático?

¿Qué características de cada paciente y/o situación clínica particular determinan la mayor frecuencia en cuanto a uso de hemostáticos?

¿El uso de hemostáticos representa alguna ventaja clínica y/o económica en la atención del paciente?

Justificación

Actualmente existe una amplia gama de agentes hemostáticos en la mayoría de los casos los cirujanos desconocen las características particulares de cada uno de ellos

El ser conscientes de los efectos secundarios que ocasiona la colocación de cualquier hemostático así como conocer el efecto biológico de estos productos y su interacción con el medio permitirá al médico contar con las herramientas necesarias para una correcta toma de decisiones y garantizar de esta forma una hemostasis segura y efectiva.

La mayor parte de la literatura deja claro que el motivo principal de uso de hemostáticos absorbibles es cuando los métodos convencionales de hemostasia han fallado sin embargo la tendencia actual es el uso profiláctico a pesar de no contar con estudios que lo avalen.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal de estudio fue comparar los diferentes desenlaces clínicos que ocurrieron durante el postquirúrgico de pacientes post operadas de histerectomía haciendo énfasis sobre aquellas complicaciones que requirieron reingreso hospitalario y determinar si el uso de hemostáticos aumento el riesgo de reingreso.

Objetivos secundarios

- 1) Caracterizar la población de pacientes que son sometidas a histerectomía y uso de hemostáticos
- 2) Indicaciones del uso de hemostáticos
- 3) Asociación de infecciones postquirúrgicas y el uso de hemostáticos
- 4) Identificar las complicaciones más frecuentes en el periodo post operatorio inmediato y tardío y asociación con variables relacionadas con la cirugía.
 - a. Tipo de cirugía.
 - b. Tiempo quirúrgico
 - c. Uso y tipo de hemostáticos
 - d. Tipo de cierre de cúpula vaginal.
- 5) Identificar la tasa y diagnóstico de reingresos a 30 días.

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio epidemiológico unicéntrico retrospectivo de casos y controles.

Criterios de inclusión

- Todas las histerectomías realizadas en 2014 y 2017
 - Se incluyeron patologías benignas y malignas de útero
 - Histerectomías tipo Piver I
 - Expedientes clínicos completos

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos
- Pacientes con cáncer de ovario
- Pacientes con diagnóstico previo de infección (enfermedad pélvica inflamatoria)
- No se tomo en cuenta reingresos posterior a 30 días de efectuado el procedimiento quirúrgico

Universo de estudio

Incluye los datos de pacientes mexicanas que se sometieron a histerectomía durante el periodo de tiempo previamente determinado.

Centro hospitalario:

Centro Médico ABC (American British Cowdray). Campus Santa Fé.

Duración del estudio

Recolección de datos retrospectiva vía expediente clínico “On Base” de los años 2014 y 2017.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Metodología y procedimientos generales

- 1) La base de datos del estudio multicéntrico se compone de los datos provenientes de 5 centros hospitalarios, la base de datos almacena en la actualidad numerosos pacientes que serán incluidos en el análisis final. Adicionalmente, una vez que cada centro sea anexado al estudio, se iniciará la inclusión de nuevos pacientes. Los datos de nuevos pacientes serán capturados en un formato de recolección diseñado especialmente para el estudio multicéntrico, los resultados de la totalidad de la población y los puntajes de riesgo cardiovascular es el tema de este proyecto de tesis.
- 2) Las características generales de todos los pacientes contienen la siguiente información: institución de adscripción y número de centro, nombre del paciente, dirección, lugar de residencia, teléfono, fecha de nacimiento, fecha de ingreso a la primera consulta de especialidad, tiempo de seguimiento, estado civil, ocupación, escolaridad, ingreso económico mensual, horas de sueño, medidas antropométricas (peso, talla), Tensión arterial, tabaquismo (índice tabáquico), alcoholismo, diagnósticos previos, hospitalizaciones previas, tratamiento farmacológico actual, presencia de enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, EAC).
- 3) Los detalles de la metodología de cada sub análisis se encuentran en los protocolos correspondientes y sometidos al comité de bioética en cada centro de forma local.
- 4) Los estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos serán obtenidos de evaluaciones iniciales o recientes concordantes con el momento de la evaluación.
- 5) Los riesgos calculados mediante las ecuaciones de Framingham⁴, ACC/AHA 2013⁵ y SCORE¹⁸ serán calculadas de acuerdo a los algoritmos validados para las mismas y con las herramientas disponibles en los sitios web o aplicaciones para dispositivos móviles de cada una.⁷
- 6) Los datos de los diversos métodos de imagen se obtendrán de acuerdo a las especificaciones y estandarización de cada centro: densitometría ósea, angio tomografía de coronarias, score de calcio coronario, ultrasonido hepático.
- 7) Los pacientes incluidos en la rama de calidad de vida son sometidos a una evaluación independiente que incluye firma de consentimiento informado, entrevista y aplicación de un cuestionario de calidad de vida y depresión.
- 8) La calidad de vida con será evaluada con el instrumento EQ-5D validado en la población mexicana, el cual consta de 5 ítems y una escala análoga del dolor. A su vez se les aplicó el instrumento modificado de Beck para evaluar la depresión, el cual consta de 21 ítems, validado en la población mexicana. Para la evaluación de los hábitos de actividad física/sedentarismo se empleó el Global Physical Activity Questionnaire –GPAQ- 2.0 en versión española (OMS, 2012).
- 9) Los instrumentos validados de calidad de vida EQ-5D y riesgo de fracturas por FRAX® cuentan con autorización de los autores originales para su utilización en nuestro protocolo.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Aspectos éticos

- 1) Los datos en el centro médico ABC se obtuvo de forma retrospectiva por medio de revisión de expedientes
- 2) El estudio cuenta con aprobación del comité de bioética con número de registro TABC-19-45

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. Al ser retrospectivo el estudio es considerado como investigación sin riesgo. La información se obtuvo mediante la revisión de expedientes clínicos electrónicos. Los datos obtenidos de este estudio son absolutamente confidenciales.

Recursos humanos, físicos y financiamiento

Humanos

Se requerirá la participación del investigador principal (Dra. Mónica Monzón Vargas) y los coordinadores de tesis (Dr. Jaime Alfaro Alfaro y Dr Rolando Álvarez Valero)

Financieros

Todos los procedimientos realizados en el estudio son autofinanciados.

Conflicto de intereses y vinculación con la industria farmacéutica.

Los investigadores involucrados no muestran conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación o financiamiento relacionado con la industria farmacéutica.

Análisis estadístico

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartiles (RIQ) según corresponda a la distribución de frecuencias.

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student para muestras independientes para la comparación entre grupos o ANOVA de un factor. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis multivariado incluye la construcción de modelos utilizando variables con significancia estadística en el análisis bivariado y la regresión logística binaria para la estimación de los Odds ratio ajustados mediante pasos sucesivos. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1 y SPSS v 21.0 IBM.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

RESULTADOS

Características generales, demográficas y organización por centro.

Se incluyeron un total de 551 de 575 expedientes revisados correspondientes a todas las hysterectomías tipo Piver I.

Análisis descriptivo:

Edad promedio de pacientes sometidas a hysterectomía fue de 46 +/- 8.01 años mientras que la media de IMC 23.7 +/- 8.2.

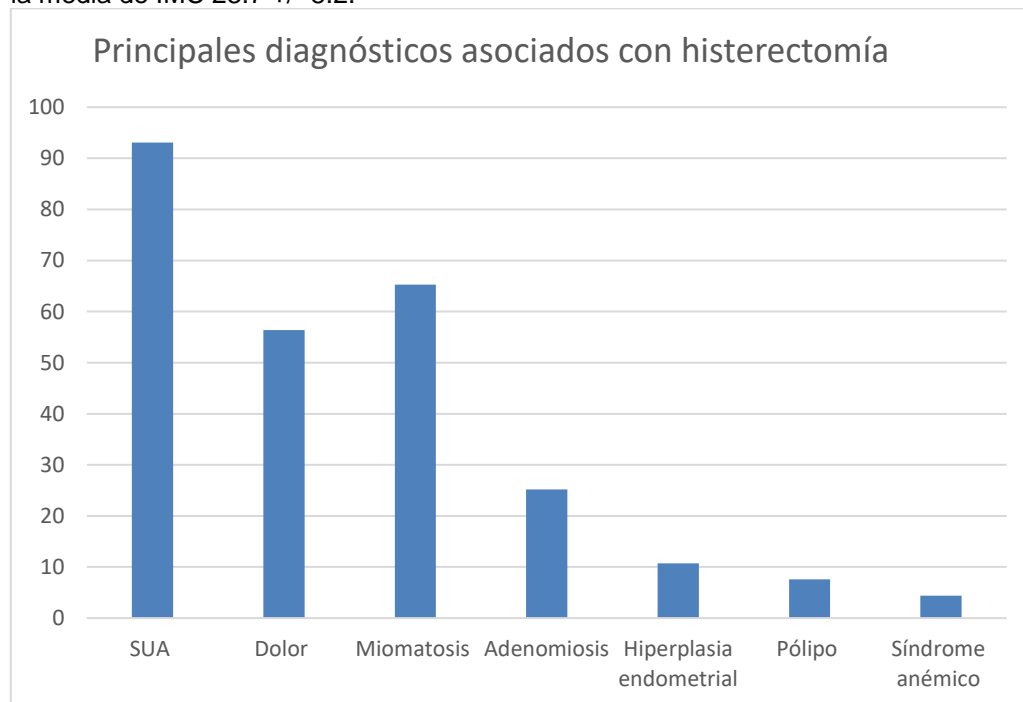


Tabla 1. Principales síntomas y diagnósticos asociados de manera causal a la hysterectomía.

	n	%
HTL	464	84.4%
HTA	80	14.5%
Otros (HTV)	6	1.1%

Tabla 2. Porcentajes de hysterectomías realizadas por vía laparoscópica, abdominal y vaginal

En el Centro Médico ABC tres cuartas partes de las hysterectomías se realizaron por vía laparoscópica.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Todas las pacientes incluidas fueron evaluadas para documentar la presencia de factores de riesgo a priori para desenlaces adversos.

Prevalencia de factores de riesgo clásicos para sangrado trans- operatorio y desenlaces desfavorables

En orden de frecuencia, los factores de riesgo más frecuentes fueron cirugías previas abdomino-pélvicas 76%, tabaquismo en 24.7%, hipertensión arterial 10.2%, hipotiroidismo 9.3%, Neoplasia previa 6.5%, DM tipo 2 en 5.1%, uso de antiagregantes 2.7%, uso de anticoagulantes 1.3%.

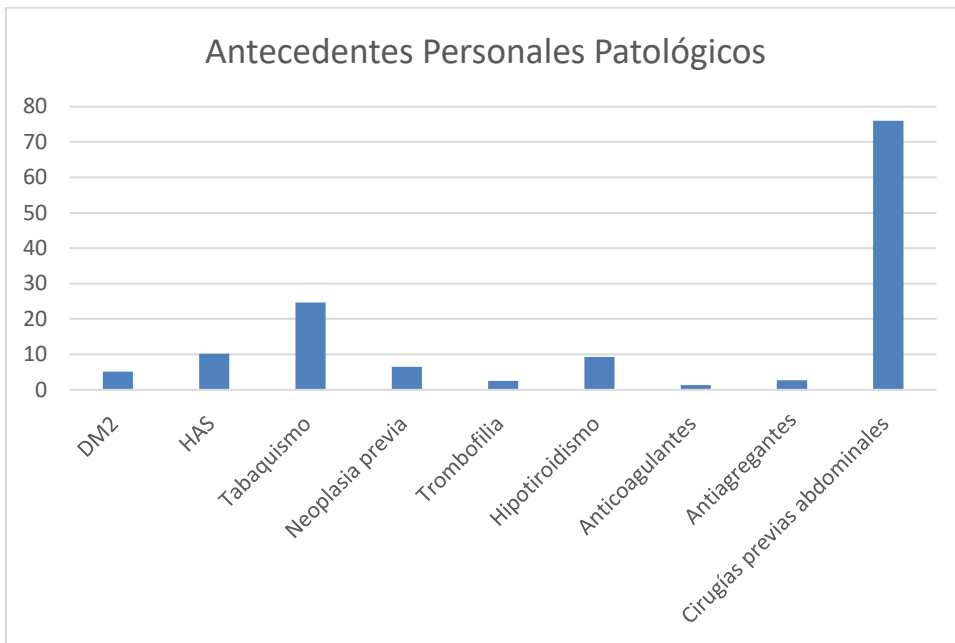


Figura 1. Gráfica de barras de prevalencia de factores de riesgo.

La incidencia de enfermedad adherencial encontrada fue de 11.5%

Características de tipo de cierre de cúpula vaginal y tipo de sutura utilizada

Técnica	n	%
Vaginal	258	46.9%
Laparoscopia	205	37.3%
Abdominal	84	15.3%
Subtotal (no requirió de cierre)	3	0.5%

Tabla 3 comparativa de las diferentes vías de cierre de cúpula vaginal

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Sutura	n	%
Vicryl	341	61.9%
PDS	109	19.8%
Monocryl	81	14.7%
CC	12	2.2%
Otros	8	1.5%

Tabla 4 Comparación de los diferentes tipos de sutura utilizados en el cierre de la cúpula vaginal

El cierre de cúpula vaginal preferido por los cirujanos del Centro Médico ABC fue la vía vaginal que representó un 46.9% de todas las pacientes y la sutura que se utilizó con mayor prevalencia fue el Vicryl en 61.9% .

	n	%
Sin hemostático	381	69.1
Con hemostático	170	30.9
Surgicel	62	11.3
Surgiflo	55	10
TISSUCOL	38	6.9
Responder	4	0.7
Surgicel nu Knit	4	0.7
No especificado	3	0.5
Floseal	1	0.2
Gelfoam	1	0.2
Rapid+ TISSUCOL	1	0.2
SURGICEL + TISSUCOL	1	0.2

Tabla 5: Incidencia de uso de difernetes hemostáticos.

La incidencia total del uso de hemostáticos fue de 30.9% para los dos años lo que equivale a 170 pacientes. En amarillo se resaltan los 3 tipos de hemostáticos que se utilizaron con mayor frecuencia de manera individual. 69.1% de todas las histerectomías no utilizaron ningun material hemostático.

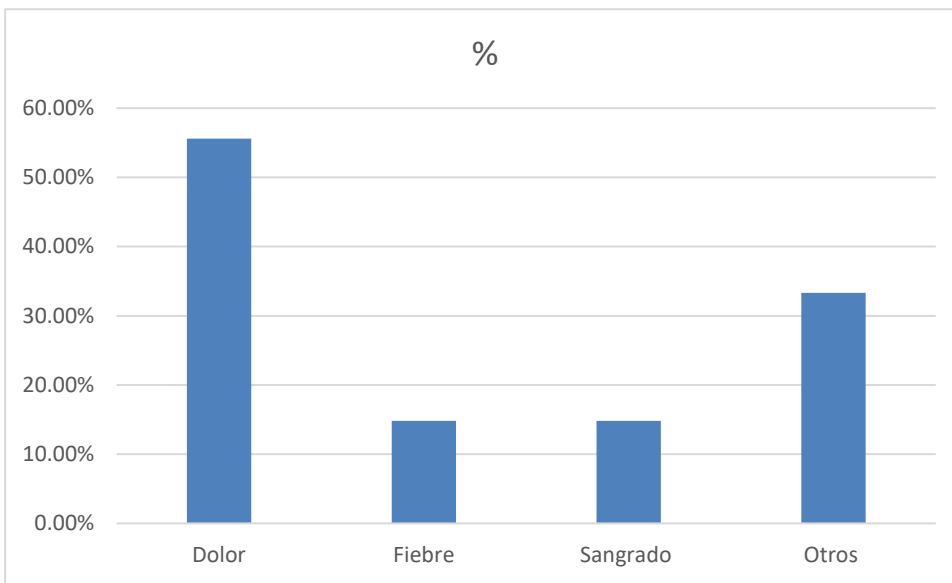
En 2014 se realizaron 312 histerectomías mientras que en 2017 hubo 239. Se realizó un análisis comparativo en cuanto a la frecuencia de uso de hemostáticos encontrando que el uso de hemostáticos incremento de manera significativa de 2014 a 2017 con una frecuencia de 76 casos que correspondieron al 24.6% de las histerectomías incluidas vs 92 casos que representó el 38.5%, p significativa de : (p<0.01).

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Hallazgos y desenlaces intra- operatorios y durante estancia hospitalaria:

Durante el procedimiento quirúrgico se registraron 2.2% de complicaciones, enfermedad adherencial en un 11.5% de los casos, la media de estancia intrahospitalaria fue de 2 +/- 0.8 días y patología reporto histología con datos de malignidad en 4.9% de todas las hysterectomías. El uso de antibióticos de manera profiláctica (3 o menos dosis) se realizó en 11.4% de los casos mientras que el uso de multidosis fue lo más habitual entre las pacientes evaluadas 87.3%.

La frecuencia de reingreso 4.9% con un intervalo de tiempo de tiempo de 8 +/- 7.1 días entre el egreso y el reingreso. (n=27)



Causas de Reingreso	%
Dolor	55.60%
Fiebre	14.80%
Sangrado	14.80%
Otros	33.30%

Tabla 6 y 7: Incidencia de síntomas relacionados con reingreso hospitalario.

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

Tabla 8 Comparación de factores demográficos de casos y controles:

	Controles (n=380)		Hemostático (n=168)		p
	Media/n	DE/%	Media/n	DE/%	
Edad	46.8	8.4	46.2	6.9	.401
IMC	24.18	9.26	22.87	5.39	.091
Peso de útero	179.9	195.1	158.0	112.0	.181
Miomatosis	255	67.1%	104	61.9%	.238
Pólipo	28	7.4%	14	8.3%	.714
Síndrome anémico	19	5.0%	5	3.0%	.278
DM2	20	5.3%	8	4.8%	.806
Hipertensión	43	11.3%	13	7.7%	.202
Tabaquismo	100	26.3%	35	20.8%	.170
Cáncer	18	4.7%	17	10.1%	.018
Anticoagulantes	6	1.6%	2	1.2%	.727
Antiagregantes	11	2.9%	4	2.4%	.734
Cirugía previa	301	79.2%	115	68.5%	.007
Malignidad	19	5.0%	8	4.8%	.912
Hemoglobina	13.6	1.9	13.7	1.7	.639
Plaquetas	269	69	281	86	.151
Leucocitos	6.94	2.02	6.82	2.19	.593
INR	1.01	.06	1.01	.06	.914

El grupo de pacientes que sí utilizó hemostáticos presentó mayor prevalencia de cáncer como antecedente pre- quirúrgico 10.1% (casos) vs 4.7% (controles) con una p significativa de =0.018, mientras que el tener antecedente de cirugía previa representó menos incidencia de uso de hemostáticos 79.2% (controles) vs 68.5% (casos) sin diferencias en el resto de las variables sociodemográficas.

Tabla 9: Comparativo de cirugías y preferencia de hemostático

Tipo de Histerectomía	Surgiflo (n=55)		TISSUCOL (n=38)		Surgicel (n=66)		p
	n	%	n	%	n	%	
HTL	52	94.5%	36	94.7%	63	95.5%	0.75
HTA	3	5.5%	2	5.3%	2	3.0%	
Otros	0	0.0%	0	0.0%	1	1.5%	

No se encontraron diferencias para el tipo de cirugía entre los 3 tipos de hemostáticos más frecuentemente utilizados. (p=0.75)

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

Tabla 10: Análisis Multivariado de Diferentes Desenlaces Comparando Grupo control (Sin Hemostático) vs Grupo de casos (Pacientes en las que Sí se utilizaron hemostáticos)

	Controles		Casos		p
	Media	Desviación típica	Recuento	% del N de la columna	
Duración de la cirugía (en minutos)	112.15	50.08	112.57	55.91	.935
Volumen de sangrado(en mililitros)	211.5	175.5	202.8	162.1	.585
Sangrado >= 100 ml	332	87.4%	147	87.5%	.966
HTL	307	80.8%	155	92.3%	<0.001
Días de estancia intrahospitalaria	2.4	.9	2.1	.8	0.005
Complicaciones Quirúrgicas	8	2.1%	4	2.4%	.839
Días transcurridos del alta al reingreso hospitalario	7.4	8.2	9.7	5.3	.410
Reingreso	16	4.2%	11	6.5%	.244
Reingreso por DOLOR	10	62.5%	5	45.5%	.381 ^a
Reingreso por FIEBRE	4	25.0%	0	0.0%	.072
Reingreso por SANGRADO	2	12.5%	2	18.2%	.683 ^a
Reingreso por otras causas	5	31.3%	4	36.4%	.782 ^a
Abscesos	1	6.7%	1	9.1%	.819 ^{a,b}
Dehiscencia	2	13.3%	2	18.2%	.735 ^a
Complicaciones Médicas	6	40.0%	3	27.3%	.500 ^a

El grupo de hemostáticos cursó con menor tiempo de estancia intrahospitalaria: 2.1 +/- 0.8 vs. 2.4 +/- 0.9 días. p=0.005 y presentó una incidencia significativa de uso de hemostáticos en histerectomías con abordaje laparoscópico 92.3% vs 80.8%.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

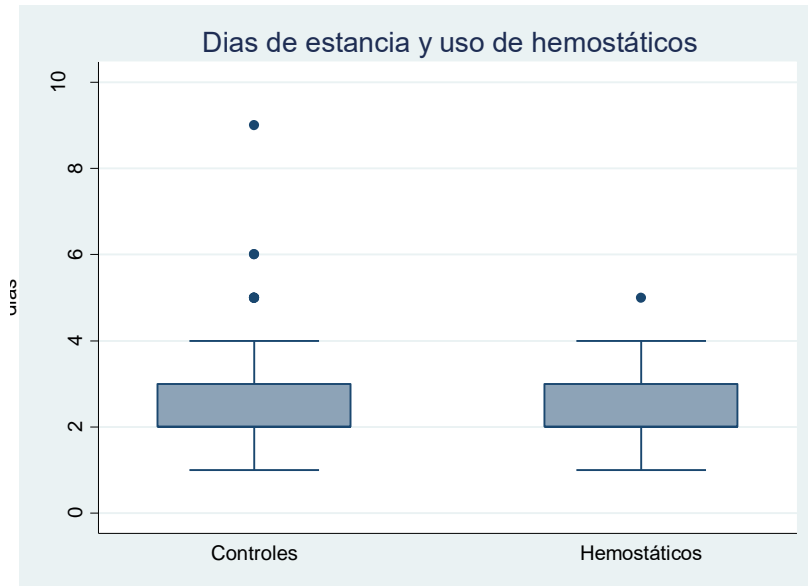


Gráfico 1: Representación de cajas y bigotes de días de estancia hospitalaria en grupo de controles vs casos

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Tabla 11 Comparación de diferentes desenlaces según el tipo de hemostático utilizado

	Surgiflo (n=55)		TISSUCOL (n=38)		Surgicel (n=66)		p
	Media/n	DE/%	Media/n	DE/%	Media/n	DE/%	
Reingreso	3	5.5%	2	5.3%	5	7.6%	.853
Sangrado100ml	48	87.3%	33	86.8%	58	87.9%	.987
Transfusión	0	0.0%	1	2.6%	1	1.5%	.519
Cualquier tipo de reingreso	3	100.0%	1	50.0%	2	40.0%	.233
Duración de procedimiento (minutos)	108.11	56.30	134.53	63.43	99.09	45.64	0.006

El único resultado con diferencia significativa al comparar los 3 hemostáticos más frecuentemente utilizados fue la duración del procedimiento quirúrgico:

El grupo de pacientes que fueron tratadas con TISSUCOL cursaron con mayor tiempo quirúrgico 134 +/- 63.4 minutos vs. 108 +/- 56.3 y 99.09 +/- 45.64 (p=0.006).

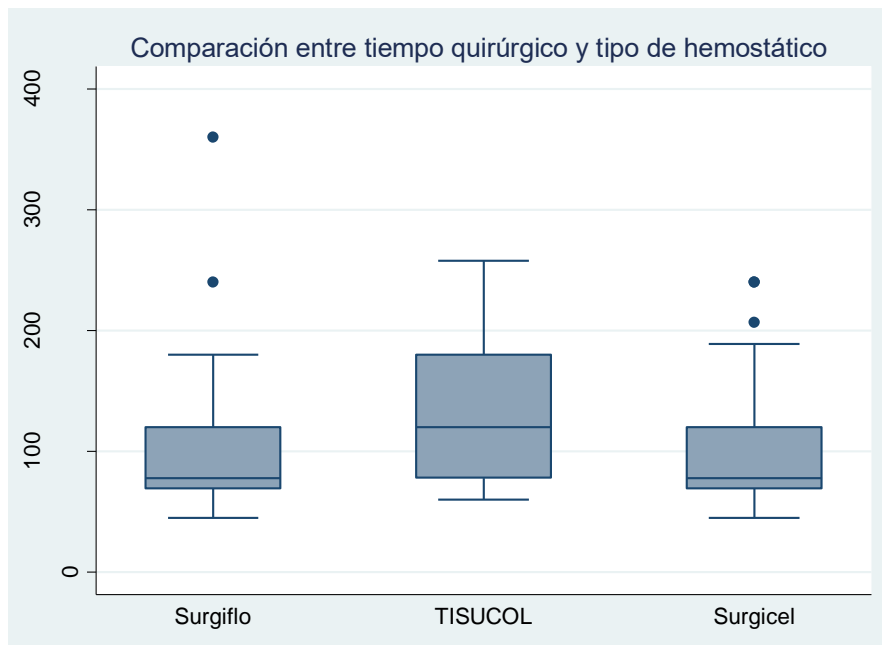


Gráfico 2: Representación de cajas y bigotes entre tiempo quirúrgico y tipo de hemostático utilizado

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

**Tabla 12: Factores de riesgo para uso de hemostáticos y reingreso por complicaciones.
(Solo se incluyen los grupos con elementos suficientes para realizar los cálculos.)**

	OR	I.C. 95		p
TISUCOL	.556	.028	10.933	.699
Surgicel	.370	.046	3.015	.353

El análisis multivariado no reveló factores de riesgo independientes adicionales para los diversos tipos de hemostáticos y complicaciones tras controlar variables sociodemográficas y las relacionadas con el tipo de cirugía, tipo de sutura o antecedentes médicos entre los grupos.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

DISCUSIÓN

Gracias al uso de hemostáticos se pueden evitar lesiones térmicas secundarias al uso de energía y nos evita la complejidad de suturas intra o extracorpóreas minimizando el tiempo quirúrgico. Sin embargo, desde su salida al mercado se han reportado casos en los que la formación secundaria de abscesos se le ha atribuido al uso de dichos hemostáticos. Para nuestro conocimiento no existe reportado en la literatura un estudio con la potencia estadística que haya demostrado o descartado esta hipótesis.

Anderson et al publicaron en 2014 un estudio en el que se analizaron 413 pacientes que se sometieron a histerectomía, en 169 pacientes (40% de los casos) se utilizó hemostático, de estos casos un 3% desarrollo absceso en cavidad pélvica (11 de 9 pacientes usaron matriz de gelatina). En el estudio realizado se observó que el uso de matriz de gelatina incremento las tasas de formación de abscesos en pacientes sometidas a cirugía ginecológica. Después de controlar para factores de riesgo conocidos que están asociados al desarrollo de abscesos (malignidad, pérdida de sangre, diabetes) el uso de matriz de gelatina con trombina se determinó como factor predictor independiente para la formación de abscesos.

Nuestro trabajo incluyó una muestra de 551 pacientes y tomó en cuenta otros factores de riesgo para desenlaces adversos como uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, volumen de sangrado, enfermedad adherencial, tiempo de la cirugía y requerimiento de transfusión por lo que representa una muestra con menor posibilidad de sesgos en el análisis multivariado. Al igual que en el estudio de Anderson y cols no se logró determinar si el uso de hemostático se uso de manera profiláctica o terapéutica al tratarse de un estudio retrospectivo en donde no se determinaba dicha característica en la nota quirúrgica.

Fagotti et al analizaron 360 pacientes (alrededor de un año) en la subdivisión de Gineco-oncología. Se observó que tanto la excenteración como el uso de hemostático fibrilar (surgicel) se asociaban significativamente con la presencia de abscesos postqx $p < 0.001$.

Se evaluó a un equipo de 3 médicos que hicieron todas las cirugías, todas las pacientes tuvieron preparación intestinal, medidas antitrombiticas estándares y antibiótico de profilaxis por un periodo corto de tiempo (cefalosporinas de tercera generación). Se considero como complicación postquirúrgica los primeros 30 días posteriores a la cirugía El hemostático se uso en un 21.1% de las pacientes. Infecciones postquirúrgicas ocurrieron en 9.7% de los casos (con desarrollo de abscesos en 1.9%). Nueve de 76 casos (11.8%) que sí utilizaron hemostáticos desarrollaron absceso vs 5 de 284 (1.7%) que no utilizaron hemostáticos. La incidencia de abscesos en este grupo fue de 4% (similares a los reportados en la literatura 0.5-8.6%) secundario a cirugías mayores. Lo que representó un gasto extra de reingreso y 40% reintervención.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

CONCLUSIONES

El uso de hemostáticos con trombina para el control de sangrado intraoperatorio ha incrementado de manera sustancial en la última década y se han convertido en indispensables para muchos cirujanos por lo que es imperativo su análisis y las posibles complicaciones asociadas a su uso.

La elección de hemostático debe basarse en las características, cantidad y localización del sangrado, así como las características de cada paciente en particular sin olvidar la disponibilidad del agente hemostático en el medio en el que se labore, efectos adversos y costo-beneficio.

El estudio realizado no demostró un aumento significativamente estadístico de los desenlaces adversos antes el uso de hemostáticos pero se recomienda usar con precaución y solo si es estrictamente necesario al tratarse de un cuerpo extraño que podría ocasionar reacción inflamatoria tipo granulomatosa o bien enfermedad adherencial a largo plazo. Se requieren de estudios de cohorte para analizar estos efectos adversos crónicos.

USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

REFERENCIAS

1. ¹ Peralta E. Overview of topical hemostatic agents and tissue adhesives. Apr 24,2018. Uptodate.
2. ¹https://www.ethicon.com/na/system/files/2018-04/086540-180105_Biosurgery%20Decision%20Tree_January%202018_SUBMIT%282%29_0.pdf
3. ¹ Anderson, Medlin, Fontenot et al. Association Between Gelatin-Thrombin Matrix Use and Abscesses in Women Undergoing Pelvic Surgery. *Obstet Gynecol.* 2014 Sep;124(3):589-95.
4. ¹ Fagotti A, Costantini B, Fanfani F, Vizzielli G, Rossitto C, Lecca A, et al. Risk of postoperative pelvic abscess in major gynecologic oncology surgery: one-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2452–8.
5. ¹ Barham H.P., Sacks R. and Harvey R.J. Hemostatic Materials and Devices. *Otolaryngol Clin N Am* 49 (2016) 577–584
6. ¹ Burks S. and Spotnitz W. Safety and Usability of Hemostats, Sealants, and Adhesives. *AORN Journal.* August 2014 Vol 100, No2.
7. ¹ Harris J.A., Uppal S., Kamdar et al. A retrospective cohort study of hemostatic agent use during hysterectomy and risk of post- operative complications. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 136: 232–237
8. ¹ Horng HC¹, Tsui KH², Wang PH³. The powerful hemostatic devices are one of the milestones for successful laparoscopic surgery. *J Chin Med Assoc.* 2018 Feb;81(2):92-93. doi: 10.1016/j.jcma.2017.06.008. Epub 2017 Jul 17.
9. ¹ Kakos A, Allen V, Whiteside J, Factors Associated with Hemostatic Agent Use During Laparoscopic Hysterectomy, *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2016), doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.827.
10. ¹ Y.-C Liu, Y.-C Li, H.-H kuo et al. The use of fibrin sealant (Tisseel) in laparoscopic excision of ovarian endometrioma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 56 (2017) 342-345
11. ¹ Tam T, Harkins G, Dykes T at al. Oxidized Regenerated Cellulose Resembling Vaginal Cuff Abscess. © 2014 by JLSLS, Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. Published by the Society of Laparoendoscopic Surgeons, Inc.
12. ¹ H. Obermair, Janda M and A. Obermair. Real-world surgical outcomes of a gelatin-hemostatic matrix in women requiring a hysterectomy: a matched case–control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016
13. ¹ Mete Çağlar · Ali Yavuzcan · Elif Yıldız et al. Increased adhesion formation after gelatin–thrombin matrix application in a rat model. *Arch Gynecol Obstet* © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014
14. ¹ Hobday CD, Milam MR, Milam R.A. et al . Postoperative small bowell obstruction associated with d use of hemostatic agents. Case Report. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Vol 16, No 2, March/April 2009
15. ¹ Jaffer IH, Reding M.T. , Key N.S. and Weitz J.I. Hematologic problems in the surgical patient: bleeding and thrombosis. Part XIII Consultative Hematology. Chapter 159 *Hematologic Problems in the Surgical Patient*
16. ¹ Vezeau P.J. Topical Hemostatic Agents. What the oral and maxillofacial surgeon needs to know. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 28 (2016) 523–532
17. ¹ Lawson J.H. and Tracy E.T. *Coagulopathy and Hemorrhage.* Rutherford's *Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, Chapter 37, 465-483.e3. **Ninth Edition.** Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
18. ¹ Neveleff D.J. Optimizing Hemostatic Practices: Matching the Appropriate Hemostat to the Clinical Situation. November 2012 Vol 96 No 5 *AORN Journal-* S1
19. ¹ De la Torre R.A, Bachman S.L, Wheeler A.A. et al. Hemostasis and hemostatic agents in minimally invasive surgery. *Surgery* 2007; 142:S39-S45
20. ¹ Howe N and Cherpils B. Obtaining rapid and effective hemostasis. Part I, Update and Review of Topical Hemostatic Agents. **VOLUME 69, NUMBER 5. JAM ACAD DERMATOL NOVEMBER 2013.**

**USO DE HEMOSTÁTICOS Y COMPLICACIONES POST OPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

21. ¹ Ozawa S. Patient Blood Management: Use of Topical Hemostatic and Sealant Agents. *AORN J* 98 Nov 2013 (461-478)
22. ¹ Masci E, Santoleri L, Belloni F, et al. Topical Hemostatic Agents in Surgical Practice. *Transfusion and Apheresis Science* 45 (2011) 305–311
- 23.** ¹ Wheat J.C. and Wolf J.S. Advances in Bioadhesives , Tissue Sealants , and Hemostatic Agents. *Urol Clin N Am* 36 (2009) 265–275