

# Productos Sanitarios Frontera

Sanabrias Fernández de Sevilla R\*, Sánchez Guerrero A\*\*

## RESUMEN

*Los Productos Sanitarios Frontera resultan difíciles de clasificar por compartir características de producto sanitario y medicamento. Debido a esta situación intermedia y su importancia a nivel de la salud, es necesaria una protocolización en cuanto a su selección, adquisición, almacenamiento, dispensación, utilización y farmacovigilancia.*

*El presente artículo supone una revisión de los distintos tipos de estos productos actualmente disponibles, sus características principales y usos.*

– Sanabrias Fernández de Sevilla R, Sánchez Guerrero A. Productos Sanitarios Frontera. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(424): 719-724.

## DEFINICIÓN

Los Productos Sanitarios Frontera son aquellos productos sanitarios que, por su composición, propiedades, estructura, aplicación y uso, se comportan con características muy cercanas al medicamento (Gaspar et al., 2017). Al igual que los medicamentos, tienen indicaciones autorizadas, mecanismo de acción, aplicaciones y pautas de uso, eficacia clínica, contraindicaciones y precauciones.

## MARCO LEGAL

Los Productos Sanitarios Frontera están regulados por la *Directiva 2001/83/CE*. La legislación aplicable a cada producto dependerá de:

- Si está cubierto claramente por la normativa de otro tipo de productos, no se aplicará la legislación farmacéutica.

\* raquel.sanabrias@salud.madrid.org; Hospital Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda (Madrid).

\*\* asguerrero@salud.madrid.org; Hospital Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda (Madrid).

- Si entra de lleno en el marco de la definición de medicamento, la legislación farmacéutica será aplicable.
- Considerando todos los criterios relevantes y según las características analizadas (composición, propiedades, utilización, venta potencial, riesgos derivados de su utilización), si persiste la duda, prevalecerá la legislación farmacéutica.

No debe ser clasificado como medicamento un producto que, si bien tiene cierta influencia en el cuerpo humano, no pueda, en condiciones normales de empleo y teniendo en cuenta su composición y dosificación, modificar de forma significativa la función fisiológica (Flox, 2018).

## CLASIFICACIÓN

Los Productos Sanitarios Frontera se pueden clasificar en 4 grupos con diferentes características y aplicaciones:

### 1. HEMOSTÁTICOS / SELLANTES QUIRÚRGICOS

Contribuyen a disminuir el riesgo de sangrado, favoreciendo

la coagulación y actúan como sellantes que refuerzan las suturas quirúrgicas, especialmente las vasculares, cuando las técnicas estándar son insuficientes (Lozano et al., 2012). Se dividen en varios subgrupos en función de su composición:

#### 1.1. Colas quirúrgicas

- **BIOGLUE®**. Adhesivo quirúrgico compuesto por albúmina sérica bovina y glutaraldehído, que se unen de forma covalente. Se administra con una pistola aplicadora y solidifica en 2-3 minutos, creando una zona de sellado mecánico, independiente del mecanismo de coagulación del paciente. El sellado es 4 veces más fuerte que el conseguido con los derivados de fibrina, lo que permite una hemostasia casi inmediata. Como posible complicación, podría producirse estenosis vascular en el sitio de aplicación y embolización del producto (Lozano et al., 2012).
- **GLUBRAN 2®**. Cola sintética con una base cianoacrilica modificada que le confiere propiedades hemostáticas y adhesivas. En ambiente húmedo polimeriza en 90 segundos creando una película elástica con gran resistencia a la tensión, que se adapta a los tejidos y no se altera en contacto con líquidos orgánicos. Se elimina por hidrólisis (González, 2009).

#### 1.2. Sellantes de fibrina

Se trata de hemostáticos tópicos derivados de la sangre (fibrinógeno + trombina), en los cuales se han ido introduciendo modificaciones relativa a la fuente y concentración de fibrinógeno.

- **TISSEEL® solución para adhesivo tisular.** Es un sistema de dos componentes: solución de fibrinógeno concentrado y aprotinina, y solución de trombina y calcio. Después de mezclados se forma un coágulo en segundos, simulando el estadio final de la cascada de la coagulación. Es necesario descongelarlo y mezclar los componentes antes de su aplicación. Está contraindicado en hemorragias arteriales o venosas masivas como uso único, en reemplazo de una sutura quirúrgica y no debe aplicarse por vía intravascular por riesgo de eventos tromboembólicos (ficha técnica).
- **VIVOSTAT®.** Sellante de fibrina que utiliza fibrina derivada del propio paciente procedente de una única extracción de sangre, por lo que se evita el riesgo de transmisión de infecciones y no requiere la coaplicación de trombina exógena.

### 1.3. Hemostáticos basados en colágeno

- **AVITENE®: colágeno microfibrilar.** Hemostático de “contacto activo” que potencia los mecanismos de coagulación del propio organismo. No aumenta de volumen en contacto con la sangre, siendo efectivo incluso en pacientes con trastornos de la hemostasia y se retira fácilmente. Se recomienda precaución debido a que su uso parece provocar una mayor incidencia de hidrocefalia postquirúrgica (Lew et al., 2014).
- **TACHOSIL®: matriz adhesiva-colágeno con fibrinógeno y trombina.** Consiste en una esponja formada por un soporte de colágeno sobre cuya superficie se encuentran dos factores de coagulación procedentes de plasma humano (fibrinógeno y trom-

bina). Se activa en contacto con la sangre u otros fluidos corporales. Se almacena a temperatura ambiente y no requiere preparación previa. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta de seguridad comunicando que existe una posible asociación de Tachosil® con casos de obstrucción intestinal, según los resultados de una revisión que incluye datos de ensayos clínicos, sospechas de reacciones adversas y literatura científica (Alerta AEMPS; PRAC).

### 1.4. Celulosa regenerada oxidada

- **SURGICEL ORIGINAL® / SURGICEL FIBRILAR® / SURGICEL NU-KNIT®.** No precisa de mecanismo fisiológico de la coagulación, ni se ve reforzado por la acción de la trombina. En contacto con la sangre, se convierte en una masa gelatinosa que actúa como un coágulo producido artificialmente. Debe aplicarse seco, lográndose la hemostasia en 2-8 minutos con el tejido de malla y en 1-5 minutos con el formato de alta densidad. Ambos se reabsorben entre 7-14 días. Precaución en pacientes coagulopatas, su acción hemostática puede verse comprometida.

### 1.5. Trombina bovina

- **FLOSEAL®.** Hemostático integrado por dos componentes: matriz de gelatina y trombina (de origen bovino), que se mezclan, se aplica y se cubre con una compresa húmeda sin presionar, controlando la hemorragia en 2 minutos. Su principal ventaja frente a otros hemostáticos tópicos es su efectividad sobre superficies activamente sangrantes incluso en casos de sangrado arterial profuso. Se ha descrito la formación de anticuerpos contra el factor V humano debido al origen bovino de la trombina.

### 1.6. Polímeros de polietilenglicol (PEG)

Son agentes biodegradables que se emplean como hemostáticos por su acción rápida y su capacidad de absorber gran cantidad de agua. Actúan como sellantes alrededor de una zona de sutura. Como su principal ventaja, destaca que no contienen productos de origen humano ni animal y la ausencia de látex. Entre sus inconvenientes, se encuentra su elevado coste y la necesidad de preparación previa; determinadas presentaciones pueden originar reacciones adversas (infección de la herida, afectación renal, reacción inflamatoria o retraso en la cicatrización) (Blanquer et al., 2016).

- **COSEAL®.** Está constituido por dos PEG sintéticos, una solución de cloruro de hidrógeno diluida y una solución de carbonato sódico y fosfato sódico que se mezclan formando un hidrogel. Se indica en reconstrucciones vasculares periféricas. Tiene una capacidad de sellado (sellado anastomótico inmediato) en 60 segundos sin requerir productos de sangre humana o componente bovino. No requiere refrigeración. Se debe considerar el volumen máximo que se alcanza y su posible efecto en las estructuras anatómicas circundantes potencialmente sensibles a la compresión.
- **DURASEAL®.** Sistema de barrera de adhesión y sellador dural que permite un sellado hermético, rápido y eficaz durante la cirugía y período de cicatrización crítico. Está compuesto por dos soluciones (éster de PEG y trilisina) que, al mezclarse, forman el sellante quirúrgico de hidrogel. Características: gran adherencia al tejido y fuerza de cohesión para resistir presiones críticas, biocompatibilidad, visibilidad, preparación en menos

de 2 minutos. Forma un sello hermético en segundos, con una expansión limitada. Es un material sintético pero absorbible en 9-12 semanas, mientras mantiene una barrera de adhesión (Aranda et al., 2007).

**1.7. Agentes antifibrinolíticos: análogos sintéticos de la lisina**

- **ÁCIDO AMINOCAPROICO y ÁCIDO TRANEXÁMICO.** Inhiben de forma competitiva el anclaje de la plasmina a los residuos de lisina en la fibrina, inhibiendo la actividad antifibrinolítica y antifibrinogenolítica de los activadores del plasminógeno. Permiten reducir la pérdida de sangre y las necesidades de transfusión en trasplante hepático, cirugía cardíaca y algunos procedimientos quirúrgicos ortopédicos.

**1.8. Factor VII recombinante activado (RVIIA)**

- **NOVOSEVEN®.** Activa el factor X en la superficie de las plaquetas activadas, lo que produce la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina independientemente de la presencia del factor tisular. Produce un aumento de factor Xa, trombina y fibrina. Está indicado en hemorragias de pacientes con hemofilia congénita o adquirida con anticuerpos frente a los factores VIII o IX, pero también representa una opción terapéutica en no hemofílicos con hemorragias con compromiso vital. Entre sus efectos secundarios más frecuentes (< 1%) se han descrito: infarto de miocardio, embolismo pulmonar, infarto cerebral y trombosis venosa (Arnal et al., 2004).

**1.9. Gelatina**

- **SPONGOSTAN®.** Se trata de un hemostático tópico absor-

bible que actúa por efecto físico: provee absorción, barrera al flujo sanguíneo y matriz para la formación del coágulo. Consiste en una esponja estéril de gelatina utilizada en cirugía para el control del sangrado de venas capilares y en capas (ligaduras u otros métodos convencionales son difíciles/inefectivos).

**2. ÁCIDO HIALURÓNICO Y DERIVADOS**

Se utilizan en patologías articulares degenerativas debido a su acción regeneradora del cartílago articular y sus propiedades analgésicas. Inmediatamente después de su administración por inyección intraarticular, es recomendable evitar la sobrecarga de la articulación tratada.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se exponen los diferentes productos comercializados:

- **HYALGAN® (ácido hialurónico de origen animal).** Indicado en tratamiento sintomático del dolor y de la función articular en artrosis rodilla. Se inyecta el contenido de una jeringa precargada en la articulación afectada, una vez por semana durante 5 semanas consecutivas. Los ciclos de terapia con Hyalgan® han demostrado mejorar los síntomas de la artrosis durante al menos 6 meses después; en algunos casos, la mejoría se ha evidenciado hasta 12 meses e incluso más. No se debe administrar si existen signos de inflamación aguda,

infecciones o alteraciones de la piel próximas al punto de inyección para evitar la posibilidad de desarrollar artritis bacteriana (ficha técnica Hyalgan®).

- **DUROLANE® (ácido hialurónico de origen sintético).** Gel transparente que contiene niveles elevados de ácido hialurónico en su forma estabilizada (NASHA: ácido hialurónico estabilizado de origen no animal), y está indicado en el tratamiento sintomático de la osteoartritis leve-moderada de rodilla o cadera y como suplemento o reemplazamiento del líquido sinovial en articulaciones. La dosis recomendada es de 3 ml (una jeringa) por cada articulación de rodilla o cadera. Se deben extremar las precauciones en casos de estasis venosa o linfática de las extremidades inferiores. La mayoría de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos sobre el tratamiento de la osteoartritis de rodilla fueron dolor transitorio, hinchazón y/o rigidez en la rodilla y su intensidad de leve a moderada, con una duración media de una semana.
- **SYNVISC-ONE® (hialuronato de sodio de origen animal).** Está indicado en el tratamiento del dolor en artrosis de rodilla sin respuesta a la terapia no farmacológica conservadora y/o analgésicos simples. Se administra en una sola inyección intraarticular semestral. No se ha establecido seguridad/efectividad en áreas diferentes

**TABLA 1. ÁCIDO HIALURÓNICO Y DERIVADOS (FLOX, 2018)**

Composición	Nombre comercial	Registro
Ácido hialurónico	HYALGAN® jeringa	Medicamento
Ácido hialurónico	DUROLANE® jeringa DUROLANE SJ® jeringa	Producto sanitario
Hialuronato de sodio	SYNVISC ONE® jeringa	Producto sanitario (aprobado por FDA)

a la rodilla y para afecciones diferentes de artrosis y articulaciones de rodilla gravemente inflamadas. Se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intraarticular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días.

### 3. VISCOELÁSTICOS

Los dispositivos viscoelásticos oftalmológicos son productos muy utilizados como complementos quirúrgicos que mejoran el control durante la cirugía oftalmológica. Están indicados en cirugía extracapsular, cirugía de trasplante corneal, cirugía de filtración de glaucoma y procedimientos quirúrgicos de retina. Actúan como taponadores y sustitutos del humor vítreo, destacando, entre sus propiedades principales, la viscosidad, la elasticidad, la adhesividad, la cohesividad y la pseudoplasticidad. Existen varios tipos de viscoelásticos:

- Cohesivos: tienden a agregarse, por presentar una alta viscosidad y un bajo peso molecular, y son útiles para crear espacio quirúrgico y estabilizar los tejidos.
- Dispersivos: tienden a fragmentarse, por su baja viscosidad y alto peso molecular. Tienen tendencia a formar una capa adherente que protege las estructuras del ojo.

En la siguiente tabla (**Tabla 2**) se exponen los distintos productos viscoelásticos comercializados:

- **AMVISC® (hialuronato de sodio)**. Viscoelástico cohesivo versátil con un alto grado de viscosidad que proporciona un mantenimiento óptimo de los espacios anatómicos en la cámara ocular anterior. Está indicado como herramienta quirúrgica para los procedimientos oftálmicos de segmento anterior y posterior (extracción de catarata, implantación de lentes intraoculares, cirugía de trasplante de córnea, cirugía de filtración de glaucoma, procedimientos quirúrgicos de retina), pues ayuda a mantener la cámara anterior dando una excelente visibilidad durante todo el procedimiento y minimiza la interacción entre los tejidos. Actúa como tamponador y sustituto del humor vítreo durante la cirugía de desprendimiento de retina. Se ha de almacenar a 2-8 °C y no se debe congelar.
- **VISCOAT® (hialuronato de sodio y condroitín sulfato)**. Solución estéril, apirógena, viscoelástica y formulada en jeringas desechables, que actúa como fluido expansor para cirugía ocular. Así, se utiliza en cirugía de cataratas e implante de lentes intraoculares. Mantiene una cámara profunda durante la intervención quirúrgica, mejora la visibilidad durante el proceso operatorio

y protege el endotelio de la córnea y otros tejidos del ojo. La alta viscoelasticidad de la solución permite mantener la posición normal de la cara del vítreo, con lo que se previene la formación de una cámara plana postoperatoria.

- **OCU+® (cohesivo)**. Se trata de un viscoelástico claro y cohesivo que contiene hialuronato sódico ultra purificado de alto peso molecular. Se emplea en cirugía de segmento anterior ocular, pues crea y mantiene un espacio durante procesos como capsulorhexis, facoemulsificación e implante de lente intraocular, con la ventaja de que puede ser retirado fácilmente al final del procedimiento. Está disponible en presentación al 1,4% y 1,8% en una cánula 27 g, y al 3,0% en una cánula de 25 g.
- **BIVISC® (cohesivo y dispersivo)**. Viscoelástico con propiedades cohesivas y dispersivas para uso en cirugía ocular del segmento anterior. Compuesto por 2% de hialuronato sódico de alto peso molecular y 3% de condroitín sulfato sódico. Sus idóneas propiedades hacen que sea el viscoelástico de preferencia para varias etapas de la cirugía de catarata u otras cirugías intraoculares del segmento anterior: las propiedades cohesivas permiten crear y mantener espacios, la manipulación de tejidos y una fácil retirada del viscoelástico al final de la cirugía, mientras que sus características dispersivas proveen una excelente protección de tejidos intraoculares (debido a su excelente retención y recubrimiento del condroitín sulfato). Está disponible en una presentación en una cánula de 27 g.
- **OCUVIS® (dispersivo)**. Compuesto por metilcelulosa al 2%, es una solución viscoelástica de hidroxipropilmetilcelulosa, de bajo peso molecular y viscosidad baja. Confiere gran

TABLA 2. VISCOELÁSTICOS OFTALMOLÓGICOS (FLOX, 2018)		
Composición	Nombre comercial	Registro
Hialuronato de sodio	AMVISC®	Producto sanitario
Hialuronato de sodio	VISCOAT®	Producto sanitario
Hialuronato de sodio	OCU® (cohesivo) BIVISC® (cohesivo y dispersivo)	Producto sanitario
Metilcelulosa	OCUVIS® (dispersivo) OCUMAX® (dispersivo)	Producto sanitario

protección a las células endoteliales, por su gran capacidad de revestimiento, la excelente creación y mantenimiento del espacio, así como por su apariencia clara y transparente; no produce burbujas ni actúa como agente obstructor. Disponible en presentación de una cánula de 23 g.

- **OCUMAX® (dispersivo).** Compuesto por metilcelulosa al 2%. Es una solución viscoelástica de hidroxipropilmetilcelulosa, de alto peso molecular y viscosidad media. De forma semejante a Ocuvis®, confiere gran protección a las células endoteliales, con gran capacidad de revestimiento y excelente creación y mantenimiento del espacio; es de aspecto claro y transparente, no obstructor, y no produce burbujas. Disponible en presentación de una cánula de 23 g.

#### 4. CEMENTOS QUIRÚRGICOS: CEMENTOS ÓSEOS CON ANTIBIÓTICOS

Se trata de productos sanitarios utilizados en **cirugía ortopédica y traumatológica**, en profilaxis y tratamiento de infecciones protésicas y otras infecciones óseas. El cemento óseo es una resina acrílica de polimetilmetacrilato (PMMA) que se utiliza para cementaciones, rellenos óseos, fijación de implantes, etc., habiendo demostrado ser un buen vehículo para la liberación local de antibióticos. Los antibióticos que se adicionan al cemento deben ser sensibles a los microorganismos más frecuentes, además de termoestables, hidrosolubles, inductores de una reacción inflamatoria/alérgica mínima y capaces de alcanzar mínimamente circulación sistémica. Su liberación tiene que ser gradual, permitiendo alcanzar concentraciones locales y séricas superiores a su correspondiente concentración mínima inhibitoria

(CMI). La adición del antibiótico en el cemento puede ser de dos formas, industrial o manual, distinguiéndose dos grupos de cementos quirúrgicos:

- **Industrial.** Existen diferentes cementos óseos comercializados con antibióticos incorporados (solos o en combinación). Se consideran productos sanitarios de clase III, ya que son implantables e incorporan una sustancia medicamentosa.

En la siguiente tabla (**Tabla 3**), se recogen los productos comercializados y el antibiótico incorporado.

- **Manual.** En estos cementos quirúrgicos, el antibiótico se adiciona *"in situ"* al cemento óseo en el quirófano, en forma de polvo estéril a la fracción en polvo (polímero), ya que las formas líquidas dificultan la polimerización. El antibiótico debe representar hasta un 5% del total de la masa del cemento. No obstante, la adición manual de altas dosis debilita el cemento al disminuir su resistencia. En ocasiones, las dosis de antibióticos de cementos óseos comerciales pueden ser insuficientes, por lo que se recurre a la adición *"in situ"*.

En la **Tabla 4** se exponen se exponen las dosis de antibióticos utilizadas en mezclas de cemento.

Es recomendable la utilización de preparaciones ya comercializadas de cemento óseo con antibiótico, tanto para conseguir un mezclado homogéneo, como para evitar el riesgo asociado a la manipulación de los componentes que lo integran. Si es necesario realizar la adición del antibiótico de manera manual, deberán utilizarse las medidas de protección consensuadas con el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales (Caro, 2016).

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

No existe una definición legal para definir un Producto Sanitario Frontera, pero puede entenderse como aquel producto que por diversos motivos, resulta difícil de clasificar jurídica y administrativamente, por compartir características de ambas categorías (medicamento y producto sanitario) simultáneamente.

Los Productos Frontera son una preocupación a nivel global, debido a que una clasificación errónea podría tener distintas reper-

TABLA 3. MARCAS COMERCIALES DE CEMENTOS CON ANTIBIÓTICOS (CARO, 2016)

Marca comercial	Antibiótico adicionado (por 40 g de cemento)
Cemex® (Tecres)	Gentamicina (2,5%)
	Gentamicina + vancomicina
Simplex®	Eritromicina y colistina (0,5 g/3.000.000 UI)
	Tobramicina (1 g)
Eurofix®	Gentamicina (0,5 g)
Palacos G®	Gentamicina (0,5 g)
Copal G+C®	Gentamicina + clindamicina (1 g/1 g)
Copal G+V®	Gentamicina + vancomicina (0,5 g/2 g)
Refobacin®	Gentamicina (0,5 g)
Refobacin revisión®	Gentamicina + clindamicina (1 g/1 g)

cusiones legales. Debido a esta situación intermedia que ocupan, se hace necesaria su normalización y protocolización en relación a su selección, adquisición, almacenamiento, dispensación, utilización y farmacovigilancia. La bibliografía publicada al respecto de este tipo de productos es generalmente escasa. Por ello, la presente revisión se ha realizado a partir de artículos relacionados con la descripción de cada grupo, pero fundamentalmente, se ha enfocado en la información recogida en las fichas técnicas y la aportada por los laboratorios fabricantes.

Antibiótico	Dosis fijación de implantes	Dosis espaciadores y esferas
<b>Cefazolina</b>	-	4-8 g
<b>Cefotaxima</b>	3 g	-
<b>Clindamicina</b>	-	4-8 g
<b>Eirtromicina</b>	0,5-1 g	-
<b>Gentamicina</b>	1 g	2-5 g
<b>Tobramicina</b>	1,2 g	2,4-9,6 g
<b>Vancomicina</b>	1 g	3-9 g

**■ BIBLIOGRAFÍA**

- **Alerta de seguridad de la AEMPS de Tachosil®.** Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletinesAEMPS/boletinMensual/2015/diciembre/boletin-diciembre.htm>
- **Aranda MA, Zurita M, Aguayo C, Bonilla C, Vaquero J.** Cicatrización epidural en presencia de dos sellantes durales: Duraseal y Tissucol. *Estudio experimental Patología del Aparato Locomotor.* 2007; 5 (1): 40-5.
- **Arnal D, Piñeiro P, Garutti I, et al.** Factor VII activado recombinante en un paciente con hemorragia incoercible por lesión traumática hepatorenal. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2004; 51: 284-8.
- **Blanquer Rodríguez E, Selva Otaolaurruchi J.** ADHESIVOS TISULARES. 2016. Disponible en: <https://botplusweb.portal-farma.com/documentos/2016/4/22/97935.pdf>
- **Caro Aragonés I.** Cementos óseos con medicamento. *Panorama Actual Med.* 2016; 40 (394): 634-38.
- **ETHICON catálogo de productos: Hemostáticos, disponible en: proveedoramedicaadasa.com.mx/Hemostaticos.pdf**
- **Fichas técnicas de los productos, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html**
- **Flox Benítez P.** Productos Sanitarios Frontera. V Curso Productos Sanitarios. H. U. Gregorio Marañón. Madrid; 2018.
- **Gaspar Carreño M, Márquez Peiró J.** Productos sanitarios: concepto, características y clasificación. Curso online de productos sanitarios de la SEFH. 2017. Disponible en: [formasefh.sefh.es/tecnifarmh/curso-productos-sanitarios/curso-productos-sanitarios.pdf](http://formasefh.sefh.es/tecnifarmh/curso-productos-sanitarios/curso-productos-sanitarios.pdf)
- **González Fernández A.** Hemostasia quirúrgica. *Seclaendosurgery.com.* 2009; 26. ISSN: 1698-4412. Disponible en: <http://www.seclaendosurgery.com/secla/seclan26/articulos/prart01.htm>
- **http://medicamentosplmchile.com/productos/viscoat\_inyectable.htm**
- **http://www.latinamerica.baxter.com/colombia/healthcare\_professionals/products/coseal.html**
- **http://www.oftaltech.com/productos/consumibles/glaucoma-consumibles/material-de-un-solo-uso-para-glaucoma/**
- **http://www.oftaltech.com/productos/novedad/viscoelastico-y-metilcelulosa-para-cirurgia-oftalmologica/**
- **http://www.promedon.com/cl/columna/sellante-dural/duraseal-r-xact**
- **https://cosad.mx/producto/viscoat/**
- **https://es.slideshare.net/caluesas/viscoelsticos-66474714**
- **https://farmaferoles.com/producto/durolane-acido-hialuronico-2-inyeccion-interarticular-3ml/**
- **https://www.aemps.gob.es/productosSanitarios/prodSanitarios/home.htm#legislacion**
- **https://www.bausch.com/ecp/our-products/cataract-surgery/ophthalmic-viscosurgical-devices/amvisc-viscoelastic**
- **https://www.bausch.com.es/fileadmin/media/documents/Catalogo\_LIOS\_2017.pdf**
- **https://www.lentech.com.co/archivos/ficha/Ficha%20Tecnica%20Amvisc%20Plus.pdf** [https://www.vademecum.es/medicamento-synvisc-one\\_ficha\\_39718](https://www.vademecum.es/medicamento-synvisc-one_ficha_39718)
- **Lew SM, Koop JI, Mueller WM, Matthews AE, Mallonee JC.** Fifty consechemispherectomies: outcomes, evolution of technique, complications, and lessons learned. *Neurosurgery.* 2014; 74(2): 182-95.
- **Ley 29/2006, de 26 de julio, BOE del 27, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.**
- **Lozano FS, Rodríguez JM, González-Porras JR, Iglesias C.** Eficacia y seguridad de un hemostático local de tercera generación y precursores en cirugía vascular. Revisión de la literatura. 2012; 64 (6): 239-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.angio.2012.05.004>
- **Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices.** Version 1.18 (12-2017).
- **PRAC recommendations on safety signals.** Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>.
- **Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifica la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.178/2002 y el Reglamento (CE) n. 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.** DOUE L117 de 5 de mayo de 2017.