

# Agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico

ROMERO CRESPO I<sup>1</sup>, MORA HERRERA C<sup>2</sup>, QUIRANTE CREMADES A<sup>3</sup>, LÓPEZ SÁNCHEZ P<sup>4</sup>, GASPAR CARREÑO M<sup>5</sup>, ACHAU MUÑOZ R<sup>5</sup>

1 Hospitales VITHAS (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital SAS Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

3 Servicio de Farmacia. Hospital VIAMED San José. Murcia (España)

4 Servicio de Farmacia. Hospital General de Tomelloso. Ciudad Real (España)

5 Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia (España)

Fecha de recepción: 15/01/2020 - Fecha de aceptación: 12/02/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210001000016>

## RESUMEN

**Introducción:** La morbilidad, mortalidad y costes tras la cirugía se hallan influenciados en gran medida por la pérdida hemática o hemorragia y las consecuencias derivadas de la misma.

Para controlar la hemorragia, es frecuente el uso de agentes hemostáticos tópicos en combinación o en adyuvancia a otras técnicas hemostáticas, cuando éstas resultan ineficaces o impracticables.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática en Cochrane y MEDLINE desde el año 2000 a 2017 para identificar las publicaciones relacionadas con el uso de hemostáticos pasivos, activos y sellantes en comparación con otros agentes hemostáticos en todos los tipos de intervenciones quirúrgicas. **Resultados:** Se seleccionaron 20 ensayos clínicos. La variable principal de eficacia en el 95% fue el tiempo hasta la hemostasia y en el 5% la disminución del sangrado.

Las intervenciones quirúrgicas más frecuentes fueron; cirugía hepática (30%), vascular (20%), cardíaca (10%), espinal (10%), general (5%), plástica (5%), y otros tipos de cirugía (20%).

Los estudios se dividieron en 7 grupos, en función del tipo de agente hemostático a estudio y el comparador: a) hemostáticos mixtos *versus* pasivos (10%), b) sellantes de fibrina *versus* hemostáticos activos (5%), c) sellantes de fibrina *versus* hemostáticos pasivos (50%), d) hemostáticos mixtos entre sí (15%), e) sellantes de fibrina entre sí (5%), f) hemostáticos pasivos entre sí (5%), g) hemostáticos activos entre sí (10%).

**Conclusiones:** Los hemostáticos activos, mixtos y sellantes de fibrina demuestran superioridad frente a los pasivos en términos de eficacia clínica, con un coste superior y un perfil de efectos adversos similar.

Palabras clave: **Hemostasia, hemostáticos, pérdida de sangre quirúrgica.**

## Topical hemostatic agents for surgical use

### SUMMARY

**Introduction:** Morbidity, mortality, and costs after surgery are greatly influenced by blood loss or bleeding and the consequences of it.

To control bleeding, the use of topical hemostatic agents in combination or adjuvant to other hemostatic techniques is frequent, when these are ineffective or impractical.

**Method:** A systematic review was conducted in Cochrane and PubMed from 2000 to 2017 to identify publications related to the use of passive, active

and sealant hemostatics compared to other hemostatic agents in all types of surgical interventions.

**Results:** Twenty clinical trials were selected. The main variable of efficacy in 95% was the time to hemostasis and in 5% the decrease in bleeding.

The most frequent surgical interventions were; liver surgery (30%), vascular (20%), cardiac (10%), spinal (10%), general (5%), plastic (5%), and other types of surgery (20%).

The studies were divided into 7 groups, depending on the type of hemostatic

agent under study and the comparator: a) mixed hemostatic versus passive (10%), b) fibrin sealants versus active hemostatic agents (5%), c) fibrin sealants versus passive hemostatic (50%), d) mixed hemostatic with each other (15%), e) fibrin sealants with each other (5%), f) passive hemostatic with each other (5%), g) active hemostatic with each other (10%).

**Conclusions:** Active and mixed hemostatics and fibrin sealants showed superiority over the passive hemostatics in terms of clinical efficacy, with a higher cost and a similar profile of side effects.

Key words: **Topical haemostatic agents, haemostasis, surgical bleeding.**

## INTRODUCCIÓN

La morbilidad, mortalidad y costes tras la cirugía se hallan influenciados en gran medida por la pérdida hemática o hemorragia y las consecuencias derivadas de la misma. Prevenir la hemorragia es fundamental para conseguir el éxito de la cirugía y resultados beneficiosos en el paciente. Un manejo inadecuado del sangrado puede derivar en un aumento del tiempo quirúrgico y la necesidad de transfusiones sanguíneas. Además, el sangrado incontrolado puede influir en la curación de la herida quirúrgica y aumentar el riesgo de infección, y está asociado con un incremento en las tasas de mortalidad, así como de los costes asociados<sup>1,2</sup>.

Para controlar la hemorragia, es frecuente el uso de agentes hemostáticos tópicos en combinación o en adyuvancia a otras técnicas hemostáticas cuando éstas resultan impracticables o ineficaces<sup>3</sup>. Se aplican directamente en el lugar del sangrado en presencia de sangre circulante.

Aunque algunos agentes hemostáticos tópicos como Tachosil® y trombina se consideran medicamentos, la mayoría son productos sanitarios (PS) incluidos principalmente dentro de los PS de clase III que engloban; algunos productos implantables, los productos destinados a entrar en contacto con el sistema nervioso central o con el sistema circulatorio central con fines de terapia o diagnóstico, los productos que contienen sustancias medicinales, los productos que se absorben totalmente y los productos que contienen derivados animales. Se consideran PS frontera, puesto que por su composición, propiedades, estructura, aplicación y uso, su comportamiento es muy similar al de los medicamentos.

Para su comercialización y puesta en el mercado, deben disponer de: marcado CE en el etiquetado (acompañado del número de organismo notificado que ha intervenido en su evaluación), Declaración de Conformidad del fabricante y anotación en el registro de la Agencia Española de Medicamentos y PS.

Se dividen en tres grandes grupos: agentes hemostáticos pasivos, agentes hemostáticos activos y sellantes de fibrina.

- Los agentes hemostáticos **pasivos o mecánicos** (ej. esponjas de gelatina, colágeno o apósitos de celulosa oxidada regenerada entre otros) intervienen en la hemostasia primaria, ayudando a la formación del coágulo de plaquetas. Crean una matriz tridimensional donde las plaquetas se agregan para formar el coágulo. Son altamente higroscópicos, pudiendo absorber varias veces su peso<sup>4</sup>. Son efectivos en el control de hemorragias menores, y son los hemostáticos de menor coste.

- Los agentes hemostáticos **activos** (ej. trombina) intervienen en la hemostasia secundaria ayudando a la formación del coágulo. Requieren de la presencia de fibrinógeno para producir fibrina, por lo que no son efectivos en pacientes con hipofibrinogenemia o afibrinogenemia<sup>5,6</sup>. Están indicados como soporte para controlar hemorragias menores de capilares y pequeñas vénulas.

- **Los sellantes de fibrina** son concentrados de trombina y fibrinógeno. El fibrinógeno, al reaccionar con la trombina se convierte en monómeros de fibrina, que polimerizan para formar el coágulo de fibrina. La fuerza mecánica del coágulo, dependiente del número de entrecruzamientos de fibrina, se relaciona principalmente con la concentración de fibrinógeno. Sin embargo, no es la fuerza mecánica del coágulo sino la velocidad con la que se forma, la que determina la eficacia hemostática y, esta velocidad, la proporciona la concentración de trombina<sup>5,7-10</sup>.

Los sellantes de fibrina están indicados para evitar la pérdida de líquidos, sólidos o gases. Disponen de autorización de uso como hemostáticos, sellantes y adhesivos, lo que los hace útiles en una gran variedad de procedimientos, incluyendo aquellos con sustanciales pérdidas de sangre<sup>11</sup>. Además, pueden ser utilizados en pacientes con coagulopatía, déficit de fibrinógeno y anticoagulados, incluyendo heparina, ya que actúan de manera independiente a la cascada de la coagulación<sup>8,12,13</sup>. Pueden presentarse en forma líquida o en parche. Su forma líquida permite la aplicación en spray sobre áreas con sangrado difuso, puesto que la misma cantidad permite cubrir áreas de sangrado mayores. Sin embargo, a diferencia de los parches, su aplicación en spray conlleva un riesgo potencial de embolia gaseosa, debiendo aplicarse a la presión y distancia al tejido recomendadas por el fabricante.

La combinación de **agentes pasivos** (ej. esponja de gelatina o colágeno) **con activos** (ej. trombina), a los que denominamos agentes **hemostáticos mixtos** en esta revisión, pueden utilizarse como sellantes, pero a diferencia de estos, precisan de contacto directo con la sangre como fuente de fibrinógeno<sup>5</sup>. La evidencia sugiere que el efecto mecánico del agente pasivo les confiere mayor eficacia que a los sellantes de fibrina en la consecución de la hemostasia en sangrado arterial<sup>5,14</sup>.

Aunque en la bibliografía consultada se menciona el uso combinado de trombina tópica y esponja de gelatina, actualmente la trombina tópica no está comercializada en España ni tampoco disponible como Medicamento Extranjero, con lo que no es posible su uso. Consideración especial en este grupo de agentes hemostáticos merecen los agentes hemostáticos mixtos que se presentan en kits cuya composición incluye la gelatina, en forma de matriz fluida (no esponja) y la trombina. Se conocen como **hemostáticos de matriz fluida o "flowables"**.

En la última década, los avances en biotecnología han resultado en un crecimiento explosivo de los agentes hemostáticos tópicos disponibles (Anexo I). El uso adecuado de estos agentes es vital para lograr los mejores resultados clínicos. Así mismo, el conocimiento de las contraindicaciones y los eventos adversos potenciales asociados a los hemostáticos tópicos pueden ser pieza clave en la prevención de resultados no deseados.

En este marco, entender los beneficios y riesgos potenciales asociados a estos agentes permitirá a los farmacéuticos de hospital intervenir en la selección de los mismos y desarrollar e implementar políticas institucionales que aseguren el uso seguro y efectivo de estos agentes<sup>15</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en la biblioteca Cochrane y en MEDLINE desde el año 2000 a 2017 para identificar las publicaciones relacionadas con el uso de hemostáticos pasivos, activos y sellantes en todos los tipos de intervenciones quirúrgicas. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos controlados aleatorizados. Se realizó una segunda búsqueda de las citas de las revisiones sistemáticas identificadas para asegurar la selección de todos los artículos relevantes.

Como palabras clave se utilizaron: "*topical haemostatic agents*", "*haemostasis*", "*surgical bleeding*".

Los artículos identificados en la estrategia de búsqueda se seleccionaron si cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) ensayos clínicos controlados aleatorizados, b) idioma de publicación: inglés o español, c) en humanos, d) en el ámbito de una intervención quirúrgica, e) tratamiento con agen-

tes hemostáticos tópicos pasivos y/o activos y sellantes en comparación con otros agentes hemostáticos tópicos, f) variable primaria de eficacia: tiempo hasta la hemostasia y/o disminución del sangrado. Se excluyeron todos los estudios que no cumplieran los criterios de inclusión anteriores.

La búsqueda se realizó entre 3 revisores (R1, R2 y R3). Los revisores R1 y R2 realizaron la búsqueda en PubMed y el revisor R3 en Cochrane. Durante el proceso de selección, los revisores se intercambiaron los artículos identificados y discutieron las discrepancias encontradas.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda. Una vez descartados los artículos duplicados, se rechazaron un total de 126 artículos tras revisar título y abstract, y 56 estudios tras revisar el texto completo. Estos 182 artículos excluidos, se rechazaron por no cumplir con los criterios de inclusión predefinidos y por no tener acceso al texto completo.

## RESULTADOS

Los artículos seleccionados en base a los criterios de inclusión definidos se clasificaron por intervención quirúrgica, obteniéndose los 7 grupos que se detallan en la tabla 1.

La variable primaria estudiada en el 95% (19/20) de los artículos seleccionados fue el tiempo hasta conseguir la hemostasia, y la reducción del sangrado en el 5% (1/20).

Los resultados de los estudios seleccionados se detallan en la Anexo II, divididos en 7 grupos: A) hemostáticos mixtos *versus* pasivos, B) sellantes de fibrina *versus* hemostáticos activos, C) sellantes de fibrina *versus* hemostáticos pasivos, D) hemostáticos mixtos de matriz fluida *versus* hemostáticos mixtos, E) sellantes de fibrina *versus* sellantes de fibrina, F) hemostáticos pasivos *versus* pasivos, G) hemostáticos activos *versus* activos.

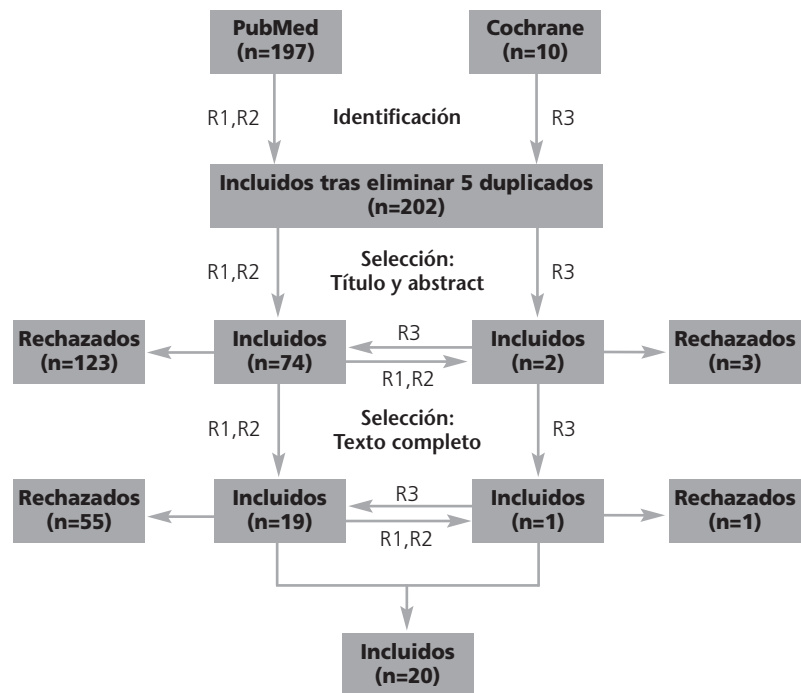
### A) Hemostáticos mixtos de matriz fluida *versus* hemostáticos pasivos (n=2)

Se seleccionaron 2 estudios que comparaban la eficacia hemostática y las complicaciones de 2 agentes hemostáticos de matriz fluida *versus* hemostáticos pasivos: Costasis® (matriz fluida de colágeno bovino + trombina) *versus* hemostático de colágeno Instat® en cirugía hepática<sup>22</sup>, y Floseal® (matriz fluida de gelatina bovina + trombina) *versus* hemostático de gelatina (Gelfoam®) y de celulosa oxidada regenerada (Surgicel®) en cirugía cardíaca<sup>17</sup>.

- Resultados de eficacia

En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzó la hemostasia en  $\leq 10$  min resultó significativamente superior en el grupo tratado con el hemostático mixto; 100% *versus* 69% ( $p < 0,001$ ) en el estudio de Chapman y cols.<sup>22</sup>, y 92% *versus* 61% ( $p < 0,001$ ) en el estudio de Nasso y cols.<sup>17</sup>. Respecto al tiempo hasta conseguir la hemostasia, fue significativamente inferior en el grupo tratado con el hemostático mixto; 1,0 *versus* 4,2 min ( $p < 0,001$ ) en el estudio de Chapman y cols.<sup>22</sup>, y 3,8 *versus* 6,8 min ( $p < 0,001$ ) en el estudio de Nasso y cols.<sup>17</sup>

Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda



- Resultados de seguridad

No se observaron diferencias significativas en el perfil de reacciones adversas entre los grupos tratados con hemostáticos mixtos y los tratados con hemostáticos pasivos.

### B) Sellantes de fibrina *versus* hemostáticos activos (n=1)

- Resultados de eficacia

Drake y cols.<sup>29</sup> estudiaron el efecto hemostático del sellante de fibrina Vivostat® *versus* una solución de trombina (spray) en injertos de piel, observando una mediana del tiempo hasta la hemostasia significativamente inferior en las heridas tratadas con Vivostat® *versus* las tratadas con trombina (31 *versus* 58 segundos,  $p = 0,0012$ ).

- Resultados de seguridad

No se observaron anomalías en la curación de las heridas para ninguno de los sitios tratados 1 semana tras la intervención.

### C) Sellantes de fibrina *versus* hemostáticos pasivos (n=10)

Se han seleccionado 10 estudios que comparan la actividad hemostática y las complicaciones entre sellantes de fibrina y agentes hemostáticos pasivos. En 4 estudios los pacientes fueron intervenidos de cirugía hepática<sup>20,21,25,35</sup>, en 3 de cirugía vascular<sup>16,23,27</sup> y en 3 estudios se incluyeron pacientes sometidos a varias intervenciones quirúrgicas (cardiovascular, obstetricia, vascular, espinal, hepática y tejidos blandos)<sup>24,32,33</sup>.

En lo que se refiere a la composición de los hemostáticos pasivos con los que se comparan los sellantes de fibrina; en 5 ensayos se comparan con hemostáticos de celulosa oxidada regenerada<sup>23-25,33,35</sup>, en 3 ensayos con hemostáticos de gelatina<sup>21,27,32</sup>, en 1 ensayo con hemostático de colágeno<sup>20</sup> y en 1 ensayo con alginato cálcico<sup>16</sup>.

- Resultados de eficacia

Las variables principales de los ensayos seleccionados fueron: proporción de pacientes que alcanzan la hemostasia en un tiempo determinado y tiempo medio en conseguir la hemostasia.

**Tabla 1. Número de artículos seleccionados por intervención quirúrgica**

Intervención quirúrgica	Nº de artículos seleccionados
Cirugía hepática	6
Cirugía vascular	4
Cirugía cardíaca	2
Cirugía espinal	2
Cirugía general	1
Cirugía plástica	1
Otros tipos de cirugía	4
<b>Total</b>	<b>20</b>

La eficacia en el control de sangrado en todos los estudios, salvo el de Moench y cols.<sup>20</sup> (estudio de no inferioridad que comparaba el sellante de fibrina con un apósito de colágeno) fue significativamente superior en el grupo tratado con sellante de fibrina. A continuación, se resumen los resultados por grupo de comparación:

- *Sellante de fibrina versus apósito de celulosa oxidada regenerada (n=5)*: Schenk y cols.<sup>23</sup> observaron un menor tiempo de hemostasia al comparar un sellante de fibrina con Surgicel® en cirugía vascular (media  $\pm$  desviación estándar: 0,9 $\pm$ 0,2 min versus 12,0 $\pm$ 1,9 min  $p \leq 0,0001$ ). En la misma línea, Hanks y cols.<sup>24</sup> observaron menores tiempos de hemostasia (1,6 versus 3,3 min,  $p < 0,0001$ ) al comparar un sellante de fibrina (Vivostat®) con Surgicel® en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica, general, ginecológica y vascular.

Dos estudios<sup>25,33</sup> compararon la eficacia hemostática en  $\leq 4$  min del sellante de fibrina Evarrest® versus Surgicel®. En el estudio de Fischer y cols.<sup>25</sup>, en pacientes sometidos a cirugía abdominal, retroperitoneal, pélvica y torácica, el 98,3% de los pacientes tratados con Evarrest® consiguió la hemostasia en  $\leq 4$  min versus el 53% en los tratados con Surgicel® ( $p < 0,001$ ). Resultados similares encontraron Koea y cols.<sup>33</sup> al estudiar ambos agentes hemostáticos en cirugía hepática (82,5% versus 29,5%,  $p < 0,001$ ).

Finalmente, en el estudio de Genyk y cols.<sup>35</sup> el 80,7% de pacientes tratados con el sellante de fibrina Tachosil® consiguió la hemostasia en  $\leq 3$  min versus el 50,0% ( $p < 0,001$ ) de pacientes tratados con Surgicel®.

- *Sellante de fibrina versus apósito de colágeno (n=1)*: en cuanto a la variable principal a estudio (consecución de la hemostasia en  $\leq 3$  minutos), Moench y cols.<sup>20</sup> demostraron la no inferioridad del apósito de colágeno (Sangustop®) respecto al sellante de fibrina (Tachosil®); 86,9% versus 80,0% ( $p = 0,3453$ ) tras resección hepática.

- *Sellante de fibrina versus apósito de gelatina (n=3)*: dos estudios compararon la aplicación de Fibrocaps® (sellante de fibrina) en combinación con un apósito de gelatina con la aplicación de un apósito de gelatina sólo en 4 tipos de intervenciones quirúrgicas distintas (cirugía espinal, hepática, vascular y de tejidos blandos)<sup>21,27</sup>. El tiempo hasta alcanzar la hemostasia fue significativamente menor en el grupo tratado con el sellante de fibrina más apósito de gelatina que en el grupo tratado con apósito de gelatina sólo (media  $\pm$  desviación estándar); 1,9 $\pm$ 1,3 min versus 4,8 $\pm$ 3,1 min ( $p < 0,001$ ) en el estudio de Verhoef y cols.<sup>21</sup> y de 2,0 versus 4 min ( $p < 0,002$ ) en

el estudio de Gupta y cols.<sup>27</sup> En las mismas 4 indicaciones, Bochichio y cols.<sup>32</sup> compararon la eficacia del sellante de fibrina sólo frente a la aplicación de un apósito de gelatina. La proporción de pacientes que alcanzó la hemostasia a los 5 minutos también resultó significativamente superior ( $p < 0,001$ ) en las 4 indicaciones a estudio en los pacientes tratados con Fibrocaps®.

- *Sellante de fibrina versus alginato cálcico-sódico (n=1)*: en el estudio de Sintler y cols.<sup>16</sup> la mediana de tiempo hasta la hemostasia y la mediana de pérdida de sangre fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con sellante de fibrina (Quixil®); 2,5 minutos (1-4 min) versus 17 min (7-59 min)  $p < 0,001$ , y 24,5 ml (5,5-105,0 ml) versus 203 ml (54,5-817,0)  $p < 0,001$ , respectivamente.

- Resultados de seguridad

No se observaron diferencias significativas en el perfil de reacciones adversas entre los grupos tratados con sellante de fibrina y los tratados con agente hemostático pasivo.

#### **D) Hemostáticos mixtos de matriz fluida versus hemostáticos mixtos (n=3)**

Se han seleccionado 3 estudios que comparan la actividad hemostática y las complicaciones de agentes hemostáticos de matriz fluida de gelatina + trombina, versus la combinación de esponja de gelatina bovina y trombina: Floseal® versus Gelfoam® + trombina, en cirugía cardíaca<sup>31</sup>, cirugía vascular<sup>34</sup> y cirugía espinal (Proceed®, presentación de Floseal® para aplicaciones espinales)<sup>28</sup>.

- Resultados de eficacia

La variable principal fue el tiempo hasta conseguir la hemostasia en  $\leq 10$  minutos.

En el estudio de Oz y cols.<sup>31</sup>, el 94% de los pacientes con Floseal® consiguió completar la hemostasia en  $\leq 10$  minutos versus 60% en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Resultados similares observaron Weaver y cols.<sup>34</sup> en cirugía vascular, resultando un efecto hemostático más rápido y efectivo de Floseal® versus el grupo control (Gelfoam® + trombina); el tiempo medio hasta la hemostasia con Floseal® fue de 2,5 min (IC 95% 2 y 4) versus 6,5 minutos (IC 95% 4,5 y 8) para el grupo control ( $p = 0,001$ ).

Así mismo, el estudio prospectivo multicéntrico de Renkens<sup>28</sup> en 127 pacientes sometidos a cirugía espinal, observó mayor eficacia clínica en los pacientes tratados con Proceed® en términos de tiempo y tasa de éxito hasta la hemostasia, así como reducción del tiempo quirúrgico en comparación con Gelfoam® + trombina. Proceed® consiguió el cese del sangrado en el 98% de los pacientes en  $\leq 10$  min versus el 90% en el grupo control ( $p = 0,001$ ). A los 3 min, Proceed® consiguió la hemostasia en el 97% de los pacientes ( $p = 0,001$ ) versus el 71% en el grupo control ( $p = 0,0001$ ).

- Resultados de seguridad

No se observaron diferencias significativas en el perfil de reacciones adversas entre ambos grupos.

#### **E) Sellantes de fibrina versus sellantes de fibrina (n=1)**

- Resultados de eficacia

En el estudio de Ollinger y cols.<sup>26</sup> en pacientes sometidos a cirugía hepática, el tiempo medio hasta conseguir la hemostasia con Veriset® fue significativamente inferior ( $p < 0,001$ ) a Tachosil® (1 versus 3 min,  $p < 0,001$ ).

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables secundarias estudiadas; tiempo medio quirúrgico ( $p=0,899$ ), duración de la estancia en UCI ( $p=0,67$ ) y duración del ingreso hospitalario ( $p=0,301$ ).

- Resultados de seguridad

No se encontraron diferencias significativas en el número, severidad y tipo de efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento, los parámetros de laboratorio fueron similares en ambos grupos y tampoco se observaron diferencias significativas en el número y volumen de las transfusiones requeridas.

Se observaron 131 efectos adversos en el 76% de los pacientes (37/49), 3 de los cuales se relacionaron con el agente hemostático; fuga biliar y hematoma con Veriset® y hemorragia postoperatoria con Tachosil®.

Se notificaron efectos adversos graves en 10 (31%) y 8 (47%) pacientes tratados con Veriset® *versus* grupo control, respectivamente. La mayoría fueron de intensidad leve; 36 (47%) pacientes tratados con Veriset® *versus* 29 (51%) pacientes en el grupo control, o moderada; 29 (39%) pacientes tratados con Veriset® *versus* 20 (35%) pacientes en el grupo control, siendo los más frecuentes: ascitis, derrame pleural, alteración de la función hepática, fiebre y dehiscencia de la herida.

#### **F) Hemostáticos pasivos *versus* hemostáticos pasivos (n=1)**

- Resultados de eficacia

Pingsmann y cols.<sup>19</sup> demostraron la eficacia hemostática equivalente de dos agentes hemostáticos pasivos (Bone Seal® *versus* Lyostypt®) a través de un sistema de puntuación de sangrado (media  $\pm$  desviación estándar) que resultó de  $4,5 \pm 1,3$  en el grupo tratado con Bone Seal® *versus*  $4,3 \pm 1,3$  en el grupo tratado con Lyostypt® ( $p < 0,005$ ).

- Resultados de seguridad

La curación de la herida e incidencia de efectos adversos resultó similar en ambos grupos.

Un 12,72% (7/55) de los pacientes en el grupo Bone Seal® presentó un total de 10 eventos adversos y un 22,41% (13/58) en el grupo Lyostypt®, siendo los más frecuentes; hematoma y anemia postoperatoria.

#### **G) Hemostáticos activos *versus* hemostáticos activos (n=2)**

- Resultados de eficacia

Se han seleccionado dos artículos que comparan la actividad hemostática y las complicaciones entre hemostáticos activos. Chapman y cols.<sup>18</sup> estudiaron el tiempo hasta hemostasia en 401 pacientes tratados con trombina recombinante humana *versus* trombina bovina. La hemostasia se consiguió en  $\leq 10$  minutos en el 95% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Resultados similares publicaron Doria y cols.<sup>30</sup> al comparar el tiempo hasta la hemostasia en pacientes tratados con trombina humana *versus* trombina bovina, resultando equivalente en ambos grupos; 97,4% *versus* 97,4% (ratio humana/bovina, 1,00; IC95% 0,96-1,05).

- Resultados de seguridad

En el estudio de Chapman y cols.<sup>18</sup> los efectos adversos (resultados anormales de coagulación o sangrado, eventos tromboembólicos o de hipersensibilidad) resultaron similares en ambos grupos. Sin embargo, 43 pacientes (21,5%) en el grupo de trombina bovina desarrollaron anticuerpos *versus* 3 pacientes (1,5%), en el grupo de trombina recombinante ( $p < 0,0001$ ). En el estudio de Doria y cols.<sup>30</sup>, el 12,3% de los pacientes con trombina bovina presentó seroconversión *versus*

3,3% con trombina humana para  $\geq 1$  de los 4 anticuerpos ensayados. Ningún paciente con trombina humana mostró seroconversión para antígenos humanos.

#### **CONCLUSIONES**

Aunque la gran diversidad de agentes hemostáticos ofrece variedad de opciones a los clínicos, la elección del agente más adecuado para cada situación se ve dificultada por el número creciente de productos disponibles.

La validez interna de los estudios publicados no es la más óptima, sólo dos de los ensayos clínicos controlados aleatorizados seleccionados en esta revisión son doble ciego, y como se puede observar en la Anexo II, muy pocos comparan con un alto grado de calidad metodológica los agentes hemostáticos disponibles.

Los dos estudios seleccionados del grupo de hemostáticos mixtos demuestran la mayor eficacia de este grupo de hemostáticos de matriz fluida, en términos de reducción del tiempo hasta conseguir la hemostasia, respecto a los hemostáticos pasivos de celulosa oxidada regenerada, gelatina y colágeno, con un perfil de efectos adversos similar, en dos tipos de intervenciones quirúrgicas; cirugía hepática y cardíaca<sup>17,22</sup>.

Además, tres ensayos clínicos aleatorizados prospectivos demostraron que los hemostáticos mixtos de matriz fluida (FloSeal® en cirugía cardíaca y vascular y Proceed® en cirugía espinal), son más eficaces que la combinación de esponja de gelatina con trombina (Gelfoam® + trombina), con una reducción significativa en el tiempo hasta la hemostasia y un mayor control del sangrado<sup>28,31,34</sup>.

En el caso de los sellantes de fibrina, los estudios seleccionados demuestran una eficacia hemostática superior al comparar con hemostáticos pasivos de celulosa oxidada regenerada, gelatina y alginato cálcico en todas las intervenciones quirúrgicas estudiadas. Sin embargo, Moench y cols.<sup>20</sup> no encontraron resultados de superioridad concluyentes al comparar con un hemostático pasivo de colágeno en cirugía hepática, ni tampoco diferencias significativas en el número de unidades transfundidas una semana tras la intervención quirúrgica.

Según indica el fabricante, este hemostático de colágeno tiene mayor capacidad de absorción que otros hemostáticos del mismo tipo. Serían necesarios más estudios para afirmar que este tipo de agentes hemostáticos pasivos tiene la misma eficacia hemostática que los sellantes de fibrina.

En cirugía hepática, Ollinger y cols.<sup>26</sup>, compararon dos sellantes de fibrina entre sí (Veriset® *versus* Tachosil®), demostrando la superioridad de Veriset® en términos de tiempo hasta conseguir la hemostasia, con un perfil de efectos adversos similar en número, severidad y tipo. Sin embargo, no observaron diferencias significativas relativas a la prolongación del tiempo quirúrgico, aumento de la estancia en UCI o del ingreso hospitalario.

Los dos estudios doble ciego seleccionados, compararon hemostáticos activos entre sí, demostrando eficacia equivalente y un perfil de efectos adversos similar entre los tres tipos de trombina; humana, bovina y recombinante. Sin embargo, tanto la trombina recombinante como la trombina humana resultaron menos inmunogénicas que la trombina bovina<sup>18,30</sup>.

Únicamente un estudio comparó la eficacia hemostática de un sellante de fibrina respecto a una solución de trombina. El sellante de fibrina consiguió la hemostasia en un tiempo

significativamente inferior a la trombina, sin presencia de efectos adversos una semana tras la intervención<sup>29</sup>. En definitiva, los estudios seleccionados demuestran que los hemostáticos activos, mixtos y sellantes de fibrina son más eficaces que los hemostáticos pasivos, reduciendo el tiempo hasta conseguir la hemostasia, con un perfil de efectos adversos similar. Sin embargo, debido a la escasez de ensayos que comparan la eficacia y seguridad de los hemostáticos mixtos y/o activos frente a los sellantes de fibrina, no es posible extraer conclusiones entre estos grupos. Son necesarios estudios aleatorizados y controlados de alta calidad metodológica que comparen la eficacia hemostática y perfil de efectos adversos de estos agentes hemostáticos entre sí. Mientras tanto, la decisión de utilizar este tipo de agentes hemostáticos debería basarse en términos de coste efectividad.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRITStudy: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
2. Boucher BA, Hannon TJ. Blood management: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1394-1411.
3. Spotnitz WD, Burks S. State-of-the-art review: Hemostats, sealants, and adhesives II: Update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(5):497-514.
4. Howe N, Cherpelis B. Obtaining rapid and effective hemostasis. Part I. Update and review of topical hemostatic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:659-75.
5. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg*. 2010;251(2):217-28.
6. Heffernan JK, Ponce RA, Zuckerman LA, Volpone JP, Visich J, Giste EE, et al. Preclinical safety of recombinant human thrombin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;47(1):48-58.
7. Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. *Dermatol Surg*. 2008;34:431-45.
8. Lee S, Pham AM, Pryor SG, Tollefson T, Sykes JM. Efficacy of Crosseal fibrin sealant (human) in rhytidectomy. *Arch Facial Plast Surg*. 2009;11:29-33.
9. Hong YM, Loughlin KR. The use of hemostatic agents and sealants in urology. *J Urol*. 2006;176(6 pt 1):2367-74.
10. Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. *World J Surg*. 2010;34(4):632-4.
11. Yu L, Gu T, Song L, Shi E, Fang Q, Wang C, et al. Fibrin sealant provides superior hemostasis for sternotomy compared with bone wax. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:641-4.
12. Thompson DF, Letassy NA, Thompson GD. Fibrin glue: a review of its preparation, efficacy, and adverse effects as a topical hemostat. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988;22(12):946-52.
13. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):486-92.
14. Parker RK, Dinehart SM. Hints for hemostasis. *Dermatol Clin*. 1994;12:601-6.
15. Gabay M1, Boucher BA. An essential primer for understanding the role of topical hemostats, surgical sealants, and adhesives for maintaining hemostasis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(9):935-55.
16. Sintler MP, Mahmood A, Smith SR, Simms MH, Vohra RK. Randomized trial comparing Quixil surgical sealant with Kaltostat hemostatic dressing to control suture line bleeding after carotid endarterectomy with ePTFE patch reconstruction. *World J Surg*. 2005;29(10):1259-62.
17. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, Romano V, Visicchio G, De Filippo CM, et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1520-6.
18. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, McNeil JW, Renkens KL Jr, Reynolds TC, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg*. 2007;205(2):256-65.
19. Pingsmann A, Blatt R, Breusch S, Jürgens C, Thietje R, Krödel A, et al. Efficacy and safety of a novel moldable, resorbable, and degradable sealant of bone surfaces for hemostasis after bone graft harvesting from the iliac crest. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(17):1911-7.
20. Moench C, Mihaljevic AL, Hermanutz V, Thasler WE, Suna K, Diener MK, et al. Randomized controlled multicenter trial on the effectiveness of the collagen hemostat Sangustop® compared with a carrier-bound fibrin sealant during liver resection (ESSCALIVER study, NCT00918619). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(6):725-33.
21. Verhoef C, Singla N, Moneta G, Muir W, Rijken A, Lockstadt H, et al. Fibrocaps for surgical hemostasis: two randomized, controlled phase II trials. *J Surg Res*. 2015;194(2):679-87.
22. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2000;135(10):1200-1204.
23. Schenk WG III, Burks SG, Gagne PJ, Kagan SA, Lawson JH, Spotnitz WD. Fibrin sealant improves hemostasis in peripheral vascular surgery: a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2003;237(6): 871-876.
24. Hanks JB, Kjaergard HK, Hollingsbee DA. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant with oxidised cellulose (Surgicel) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res*. 2003;35(5):439-444.
25. Koea JB, Batiller J, Patel B, Shen J, Hammond J, Hart J, et al. A phase III, randomized, controlled, superiority trial evaluating the fibrin pad versus standard of care in controlling parenchymal bleeding during elective hepatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2013;15(1):61-70.
26. Ollinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, Bektas H, Vondran F, Kleine M, et al. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2013;15(7):548-58.
27. Gupta N, Chetter I, Hayes P, O-Yurvati AH, Moneta GL, Shenoy S, et al. Randomized trial of a dry-powder, fibrin sealant in vascular procedures. *J Vasc Surg*. 2015;62(5):1288-95.
28. Renkens KL Jr, Payner TD, Leipzig TJ, Feuer H, Morone MA, Koers JM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(15):1645-50.
29. Drake DB, Wong LG. Hemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant on split-thickness skin graft donor sites. *Ann Plast Surg*. 2003;50(4):367-72.
30. Doria C, Fischer CP, Wood CG, Li PM, Marra S, Hart J. Phase 3, randomized, double-blind study of plasma-derived human thrombin versus bovine thrombin in achieving hemostasis in patients undergoing surgery. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(3):785-94.
31. Oz MC, Cosgrove DM 3rd, Badduke BR, Hill JD, Flannery MR, Palumbo R, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(5):1376-82.
32. Bochicchio GV, Gupta N, Porte RJ, Renkens KL, Pattyn P, Topal B, et al. The FINISH-3 trial: a phase 3, international, randomized, single-blind, controlled trial of topical fibrocaps in intraoperative surgical hemostasis. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):70-81.
33. Fischer CP, Bochicchio G, Shen J, Patel B, Batiller J, Hart JC. A prospective, randomized, controlled trial of the efficacy and safety of fibrin pad as an adjunct to control soft tissue bleeding during abdominal, retroperitoneal, pelvic, and thoracic surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;217(3):385-93.
34. Weaver FA, Hood FA, Hood DB, Zantina FA, Messina L, Badduke B. Gelatin-thrombin-based hemostatic sealant for intraoperative bleeding in vascular surgery. *Ann Vasc Surg*. 2002;16(3):286-93.
35. Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, et al. Fibrin Sealant Patch (TachoSil) versus Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2016;222(3):261-8.



## Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Agentes hemostáticos pasivos (colágeno)</b>						
<b>Agentes hemostáticos colágeno (origen bovino)</b>						
<b>Avitene®</b>	Colágeno bovino microfibrilar (Avitene®) y esponja (Avitene Ultrafoam®).	<b>BARD</b>	Cuando sea posible, las superficies a tratar deben comprimir con esponjas secas inmediatamente antes de la aplicación del producto en seco. A continuación, aplicar presión con una esponja seca durante un periodo que varía según la fuerza y gravedad de la hemorragia. Puede ser necesario entre 3 y 5 minutos o más para hemorragias fuertes. Tras 5-10 minutos puede ser retirado fácilmente sin sangrado mediante aspiración tras irrigación con suero.	Potencia los mecanismos de coagulación del propio organismo, atrayendo plaquetas que se adhieren a sus fibrillas de colágeno, uniéndose tenazmente al foco de sangrado. No aumenta de volumen en contacto con la sangre.	Indicado en procedimientos quirúrgicos cuando el control de la hemorragia mediante procedimientos convencionales o ligadura es inefectivo o impracticable. Aprobado por la FDA para todas las aplicaciones quirúrgicas, incluidas neurocirugía y urología. Es efectivo incluso en pacientes con trastornos hemostáticos.	No debe utilizarse en el cierre de incisiones de la piel, ni en superficies óseas en las que se utilizan adhesivos de metilmetacrilato.
<b>Helitene®/Helistat®</b>	Colágeno bovino fibrilar (Helitene®) o esponja (Helistat®).	<b>PRIM</b>	Puede ser utilizado de forma seca, o hidratado con salina o trombina o dexametasona y antibióticos. Diseñado para ser absorbido completamente o para ser dejado <i>in situ</i> después de hacer hemostasia. También puede ser retirado después de la hemostasia utilizando fórceps o irrigación.	Se adhiere a la superficie de sangrado promoviendo la agregación plaquetaria. Tiempo hemostasia: 2-5 min.	Indicado en procedimientos quirúrgicos como adyuvante a la hemostasia cuando el control de la hemorragia mediante procedimientos de ligadura o convencionales es inefectivo o impracticable. FIBRILAR: en neurocirugía, oftalmología, urología, odontología.	
<b>Hemacoll®</b>	Esponja de colágeno bovino tipo I.	<b>VUP MEDICAL</b>	Puede humedecerse con solución salina. Aplicar la esponja de colágeno y presionar gentilmente con ayuda de una abrazadera o unas pinzas hasta que quede adherida. Para prevenir el desplazamiento, la esponja debe fijarse con un sistema tradicional. Si se ha adherido a la herida, humedecer la esponja para despegarla. Puede permanecer en la herida hasta su total absorción.	La estructura porosa de la esponja forma un gel con el exudado de la herida, absorbiendo rápidamente la exudación.	Indicado para la hemostasia local en intervenciones quirúrgicas para hemorragias menores, en casos de trauma de órganos parenquimatosos y en cirugía vascular con pacientes que sufren coagulopatía. Muestra muy buenos efectos en casos de sangrado en superficies difusas. También puede utilizarse tras la cirugía, en caso de sangrado para asegurar la hemostasia en una herida quirúrgica complicada.	
<b>Hemopatch®</b>	Parque de colágeno bovino recubierto con NHS-PEG (pentaeritrol polietilenglicol éter tetrasuccinimidil glutarato).	<b>BAXTER</b>	Aplicar sin humedecer directamente sobre la herida sangrante. Con una gasa o compresa seca presionar uniforme y suavemente sobre toda la superficie del parche durante 2 min. Retirar la gasa, humedeciéndola si fuera preciso. Una vez lograda la hemostasia, dejar el parche <i>in situ</i> (no ejercer presión excesiva al aplicar en el área de sangrado).	El recubrimiento NHS-PEG de la cara activa une firmemente el parche de colágeno a la superficie de la herida mediante enlaces covalentes, dando lugar a un sellado fuerte y duradero.	Indicado como dispositivo hemostático y sellante quirúrgico para procedimientos en los que el control de la hemorragia o la fuga de otros líquidos corporales o aire mediante técnicas quirúrgicas convencionales es inefectivo o impracticable. Puede utilizarse para cerrar los defectos de la duramadre tras la lesión traumática, escisión, retracción o encogimiento de la duramadre.	No utilizar con antisépticos que liberen cloro ni con tintinos caústicos. No utilizar intravascularmente, en presencia de infección activa o en pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas o al colorante azul brillante.

## Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Hemotese®</b>	Colágeno bovino tipo I.	<b>SYMATESE BIOMATÉRIAUX</b>	Aplicar seco directamente sobre la superficie a tratar, presionando suavemente. Puede dejarse <i>in situ</i> tras conseguir la hemostasia, sin embargo, es recomendable retirar el exceso del mismo.	El contacto del colágeno con las plaquetas promueve la agregación/activación plaquetaria y en última instancia la formación del coágulo de fibrina. Tiempo hemostasia: 2-6 min. Tiempo reabsorción: 8 sem.	Indicado en procedimientos quirúrgicos como complemento de la hemostasia cuando el control de la hemorragia mediante procedimientos de ligadura o convencional es inefectivo o impracticable.	
<b>Hycoll®</b>	Espónja de colágeno bovino tipo I + ácido hialurónico.	<b>VUP MEDICAL</b>	Puede humedecerse con solución salina. Aplicar la espónja de colágeno y presionar gentilmente con ayuda de una abrazadera o unas pinzas hasta que quede adherida. Para prevenir el desplazamiento, la espónja debe fijarse con un sistema tradicional. Si se ha adherido a la herida, humedecer la espónja para despegarla. Puede permanecer en la herida hasta su total absorción.	La estructura porosa de la espónja forma un gel con el exudado de la herida, absorbiendo rápidamente la exudación. El ácido hialurónico destaca por sus efectos antiinflamatorios modificando positivamente el proceso de cicatrización.	Pacientes con defectos profundos o superficiales en la piel, heridas agudas o superficiales (una vez eliminadas las necrosis infectadas), defectos de la insuficiencia venosa, odontología y cirugía plástica como relleno o sostén, en pacientes con síndrome de pie diabético, quemaduras, hemorragias superficiales, difusas y quirúrgicas, y como complemento de hueso liofilizado, hidroxiapatita, mallas, etc.	
<b>Instat®</b>	Espónja de colágeno fibrilar de origen bovino.	<b>ETHICON</b>	Cortar al tamaño necesario para su uso en procedimientos endoscópicos, o bien, utilizar en la forma microfibrilar.	El contacto del colágeno con las plaquetas promueve la agregación/activación plaquetaria y en última instancia la formación del coágulo de fibrina.	Indicado en procedimientos quirúrgicos como adyuvante a la hemostasia cuando el control de la hemorragia por medio de procedimientos de ligadura o convencional es inefectivo o impracticable.	No está indicado en neurocirugía ni en cirugía oftalmológica.
<b>Lyostypt®</b>	Fieltro de fibras de colágeno puro de origen bovino.	<b>BBRAUN SURGICAL</b>	Presionar unos segundos sobre la herida hasta que la formación de fibrina lo mantenga sujeto. Se puede cortar y manipular al tamaño deseado. Utilizar instrumental seco.	El contacto del colágeno con las plaquetas promueve la agregación/activación plaquetaria y en última instancia la formación del coágulo de fibrina. Tiempo reabsorción: 3-4 sem.	Indicado en hemorragias menores; hemostasia local de hemorragias capilares, hemorragias de órganos parenquimatosos, de sangrado lento, y como medida de soporte para otras técnicas de hemostasia (tras punciones percutáneas).	
<b>Novacol®</b>	Fieltro de fibras de colágeno puro de origen bovino.	<b>PRIM</b>	Aplicar directamente sobre la superficie sangrante ejerciendo presión no oclusiva. La cantidad requerida y el tiempo de presión, dependen de la intensidad y naturaleza del sangrado. El colágeno sobrante puede retirarse o dejarse <i>in situ</i> una vez conseguida la hemostasia.	Acción mecánica: se adhiere al lugar de la herida al pasar de ser un material fibroso seco a un material gelatinoso que sella la herida. Acción bioquímica: el colágeno activa la cascada de la coagulación para estabilizar de forma más eficaz el lugar de la herida, sellado mecánicamente. Tiempo hemostasia: 5 min. Tiempo reabsorción: 6 sem.	Indicado en procedimientos quirúrgicos como adyuvante a la hemostasia cuando el control de la hemorragia por medio de procedimientos de ligadura o convencional es inefectivo o impracticable.	
<b>Sangustop®</b>	Fieltro de fibras de colágeno puro de origen bovino.	<b>BBRAUN SURGICAL</b>	Listo para su uso (no requiere preparación previa).	Su estructura de alta densidad, (poro micrométrico) permite un mayor contacto entre las fibras de colágeno y la sangre, aportando más potencia y rapidez al proceso natural de coagulación. Tiempo reabsorción: 3 sem.	Indicado en hemorragias mayores; hemostasia local de hemorragias capilares, hemorragia de órganos parenquimatosos, hemorragias severas, en sábana y como medida de soporte para otras técnicas de hemostasia.	



**Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)**

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Congtraindicaciones
<b>Agentes hemostáticos colágeno (origen equino)</b>						
<b>Collatamp EG®</b>	España de colágeno equino impregnada de gentamicina.	<b>ACUÑA &amp; FOMBONA</b>	Aplicar en seco con una ligera presión. El tamaño del defecto y el peso del paciente determinan la dosis de la lámina. Se debe utilizar equipo seco y guantes.	La matriz de colágeno actúa como portador de la gentamicina que se libera rápidamente tras la implantación, actuando en la profilaxis de la infección quirúrgica, consiguiendo altas concentraciones locales y bajas concentraciones sistémicas y úricas.	Indicado como adyuvante a la hemostasia en procedimientos quirúrgicos (excepto cirugía oftálmica) cuando el control de la hemorragia mediante ligadura o procedimientos convencionales es ineffectivo o impracticable.	
<b>Genta-Coll®</b>	España de colágeno equino impregnada de sulfato de gentamicina.	<b>RESORBA</b>	Cortar la lámina de colágeno al tamaño deseado y colocar en la herida sin tratamiento previo.	La matriz de colágeno actúa como portador de la gentamicina que se libera rápidamente tras la implantación, actuando en la profilaxis de la infección quirúrgica, consiguiendo altas concentraciones locales y bajas concentraciones sistémicas y úricas.	Indicado en hemorragias venosas, capilares, difusas y graves de órganos parenquimatosos. Hemostasia tras extracción dental. Sustitución temporal de piel para cobertura sin dolor (úlceras en las piernas, quemaduras), y rellenos después de injertos de esponjosa.	
<b>GentaFleece®</b>	Lámina de colágeno equino impregnada de gentamicina.	<b>BAXTER</b>	Cortar la lámina de colágeno al tamaño deseado y colocar en la herida sin tratamiento previo.	La matriz de colágeno actúa como portador de la gentamicina que se libera rápidamente tras la implantación, actuando en la profilaxis de la infección quirúrgica, consiguiendo altas concentraciones locales y bajas concentraciones sistémicas.	Indicado en hemorragias venosas, capilares, difusas y graves de órganos parenquimatosos. Hemostasia tras extracción dental. Sustitución temporal de piel para cobertura sin dolor (úlceras en las piernas, quemaduras), y rellenos después de injertos de esponjosa.	
<b>Septocoll E®</b> <i>Medicamento Extranjero</i>	Apósito de colágeno equino impregnado de sales de sulfato (liberación rápida) y crobetato (liberación prolongada) de gentamicina.	<b>BIOMET DEUTSCHLAND GMBH</b>	No humedecer previa implantación para evitar la elución del sulfato de gentamicina y la reducción de la capacidad de absorción de la sangre. No se recomienda utilizar más de 10 apósitos de Septocoll E20 o 5 de E40 o 3 de E80. El apósito es amarillo debido al crobetato de gentamicina (una secreción de color amarillento, no debe ser indicativa de infección).	Matriz de colágeno actúa como portador de la gentamicina que se libera rápidamente tras la implantación, actuando en la profilaxis de la infección quirúrgica consiguiendo altas concentraciones locales y bajas concentraciones sistémicas y úricas.	Indicado en osteosíntesis, artroscopias, artropias, cirugía de columna, de mano, plástica, amputaciones, osteoplastia, histerectomías, mastectomías, sangrado pared abdominal o retroperitoneo, resecciones hepáticas parciales o lobectomías, nefrectomías, cirugía tiroidea, rectal, vascular, sangrado difuso epicardial y de tumores marginales.	
<b>TissuFleece®</b>	Lámina de colágeno equino.	<b>BAXTER</b>	Cortar la lámina de colágeno al tamaño deseado y colocar en la herida sin tratamiento previo.	El contacto del colágeno con las plaquetas promueve la agregación/activación plaquetaria y en última instancia la formación del coágulo de fibrina.	Indicado en hemorragias venosas, capilares, difusas y graves de órganos parenquimatosos. Hemostasia tras extracción dental. Sustitución temporal de piel para cobertura sin dolor (úlceras en las piernas, quemaduras), y rellenos después de injertos de esponjosa.	

## Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Congtraindicaciones
<b>Agentes hemostáticos colágeno (origen porcino)</b>						
<b>Hemocoll®</b>	Colágeno purificado de dermis porcina.	<b>MEDICAL BIOMATERIAL PRODUCTS</b>	Extraer con instrumentos secos y aplicar sobre la herida limpia, presionando con una gasa o torunda. Se puede recortar al tamaño deseado.	El contacto del colágeno con las plaquetas promueve la agregación/activación plaquetaria y en última instancia la formación del coágulo de fibrina.	Indicado en el taponamiento de hemorragias venoso-capilares o parenquimatosas cuando los métodos convencionales son inefectivos o impracticables.	
<b>Surgicoll®</b>	Matriz de colágeno estéril de origen porcino.	<b>BIO IMPLANTS MEDICAL</b>	Extraer del sobre con instrumental seco y aplicar sobre la herida limpia, presionando con una torunda. Se puede recortar al tamaño deseado. Eliminar el exceso de colágeno una vez conseguida la hemostasia. En heridas externas, fijar con vendaje elástico.	La superficie del apósito es porosa y puede absorber grandes cantidades de sangre, incluidos componentes celulares.	Indicado para detener el sangrado cuando los métodos convencionales son inefectivos o impracticables; neurocirugía, cirugía general, cardiovascular y torácica, ortopédica, maxilofacial, ORL, ginecología y urología.	Contraindicado en heridas infectadas. No usar junto con adhesivo de metacrilato de metilo ni para aplicación intravascular.
<b>Agentes hemostáticos pasivos (gelatina)</b>						
<b>Agentes hemostáticos gelatina (origen bovino)</b>						
<b>Surgispon®</b>	Espónja de gelatina.	<b>AEGIS LIFESCIENCES</b>	Cortar al tamaño deseado. Aplicar en estado seco o una vez saturado en antibiótico o solución salina estéril. Presionar con firmeza en el lugar de sangrado, quedará fijo en poco tiempo, controlando así el sangrado.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe aproximadamente 45 veces su peso en sangre.	Indicado en cir. general: estándar, regular y especial film, vaginal/anal; tampón, ORL/maxilo/dental; cubo, nasal, como vehículo para otros medicamentos/antibióticos y como sellador con trombina (neurocirugía, cir. hepática y vascular).	
<b>Agentes hemostáticos gelatina (origen porcino)</b>						
<b>Curaspon®</b>	Espónja de gelatina.	<b>CURA MEDICAL</b>	Aplicar en seco o humedecido con suero salino, presionando la zona sangrante. En breve se fija a la superficie tisular y controla la hemorragia.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. La esponja absorbe 50 veces su peso. Tiempo hemostasia: 2-4 min. Tiempo reabsorción: 1 mes.	Indicado en hemorragias en sábana o procedentes de pequeñas venas o arterias, cuando los métodos convencionales resulten inefectivos o impracticables.	
<b>Cutanplast®</b>	Film de gelatina.	<b>BIO-IMPLANTS MEDICAL</b>	Aplicar seco o humedecido en solución salina ejerciendo una suave compresión. Se puede dejar sobre la herida o retirar una vez conseguida la hemostasia.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe aproximadamente 50 veces su peso en seco. Tiempo reabsorción: 3 sem.	Indicado en operaciones quirúrgicas ejerciendo una suave presión para controlar el sangrado de capilares venosos o arteriales cuando no es posible emplear técnicas hemostáticas convencionales.	
<b>Espogostan®</b>	Espónja de gelatina.	<b>NYCOMED</b>	Usar sólo la cantidad mínima necesaria para lograr la hemostasia. Aplicar seco o saturado con solución salina isotónica estéril o solución de trombina tópica estéril. Retirar el exceso.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe 4 veces su peso mojado y 43 su peso en seco.	POUVO: indicado en hemorragias venosas y en sábana. ESTANDAR: en cir. general y torácica. FILM: en neurocirugía y cir. vascular. ANAL: en cirugía anal.	Urología y oftalmología.

**Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)**

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Gelfoam®</b>	Espónja de gelatina.	<b>PFIZER</b>	Se puede usar seco o saturado en solución de cloruro sódico. Si se usa saturado en solución de cloruro sódico se debe secar ligeramente antes de usar. Aplicar manualmente sobre el lugar de sangrado manteniendo una presión moderada hasta que se produzca hemostasia. Si se usa saturada en solución salina aplicar con torunda de algodón o gasa pequeña. Sobre superficies mucosas se debe dejar hasta que se reabsorba.	Gelfoam® detiene la hemorragia mediante la formación de un coágulo artificial y produciendo una matriz mecánica que facilita la coagulación. Además reduce el flujo de sangre, protege la formación de coágulos y ofrece un entramado para que se depositen los elementos celulares de la sangre.	Indicado en procedimientos quirúrgicos como un dispositivo hemostático cuando el control de la hemorragia capilar, venosa y arterial por procedimientos de presión, ligadura o cualquier otro procedimiento tradicional es ineficaz o poco práctico. Aunque no es necesario, GELFOAM puede ser usado con o sin trombina para conseguir la hemostasia.	- No debe utilizarse durante el cierre de una herida abierta porque puede interferir con la cicatrización de los bordes cutáneos. - No debe depositarse en compartimentos intravasculares debido al riesgo de embolia. - No utilizar en pacientes con alergia al colágeno porcino. - No se recomienda el uso si existe una infección. - Debe evitarse rellenar con GELFOAM huesos, especialmente entre huesos, dado que el aumento a su tamaño original puede interferir con el normal funcionamiento y/o posiblemente resultar en una necrosis compresiva de los tejidos circundantes.
<b>Gelita®</b>	Espónja de gelatina.	<b>BBRAUN SURGICAL</b>	Si se usa en seco, cortar la esponja al tamaño deseado y aplicar bajo una ligera presión hasta que se detenga el sangrado. Si se utiliza humedecido con suero salino, escurrir para retirar las burbujas de aire.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe 54 veces su peso en seco. Tiempo reabsorción: 1 mes.	Indicado en el taponamiento de hemorragias venoso-capilares o parenquimatosas. Para rellenar cavidades óseas y espacios muertos. Timpanoplastia.	
<b>Gelitaspon®</b>	Espónja de gelatina.	<b>GELITA MEDICAL</b>	Si se usa en seco, cortar la esponja al tamaño deseado y aplicar bajo una ligera presión hasta que se detenga el sangrado. Si se utiliza humedecido con suero salino, escurrir para retirar las burbujas de aire.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe 50 veces su peso en seco.	Indicado para uso general, para la hemorragia capilar y venosa, y durante y después de procedimientos quirúrgicos ORL para lograr la hemostasia local por efecto de taponamiento.	
<b>Hemospon®</b>	Espónja de gelatina.	<b>EURO TECHNEW LDA</b>	Aplicar en estado seco o una vez saturado en antibiótico o solución salina estéril. Presionar con firmeza en el lugar de sangrado, quedará fijo en poco tiempo, controlando así el sangrado.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe aproximadamente 40-50 veces su peso en sangre. Tiempo reabsorción: 15 días.	Indicado durante y después de procedimientos quirúrgicos para la obtención de hemostasia local, especialmente cuando el control del sangrado por métodos convencionales es inefectivo o impracticable. También actúa en la contención del coágulo sanguíneo y en el relleno de los espacios generados, por ejemplo, en extracciones dentales, extracción de quistes y tumores, etc...	
<b>Willospon®</b>	Espónja de gelatina.	<b>WILLOCARE (distribuidor: INTERSURGICAL)</b>	Aplicar en seco, humedecida con solución salina fisiológica o impregnada de antibióticos, trombina, citostáticos sin perder su eficacia hemostática.	Las plaquetas se activan y agregan al adherirse a la superficie de la esponja promoviendo la formación del coágulo de fibrina. Absorbe hasta 30 veces su propio peso.	Indicado en procedimientos quirúrgicos cuando los métodos convencionales son inefectivos o impracticables para detener el sangrado capilar, parenquimal, arteriovenoso, en combinación con presión local.	

**Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)**

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Cellistyp<sup>®</sup></b>	Malla tejida de celulosa oxidada regenerada ESTÁNDAR: tejido ligeramente entrelazado. FIBRILAR: en capas. KNIT (alta densidad): tejido fuertemente entrelazado.	<b>BBRAUN SURGICAL</b>	Mayor efecto hemostático cuando se aplica en seco. Utilizar sólo la cantidad necesaria para la hemostasia, sosteniendo firmemente en su lugar hasta cese del sangrado. Eliminar cualquier exceso antes de finalizar la intervención quirúrgica con el fin de facilitar la absorción y reducir al mínimo la posibilidad de reacción a cuerpo extraño.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: 1.5-4 min. Tiempo reabsorción: 1-2 sem.	ESTÁNDAR: indicado en sangrados leves o en sábana en procedimientos quirúrgicos abiertos o mínimamente invasivos. KNIT: indicado en casos de esternón frágil para envolver órganos parenquimatosos. FIBRILAR: indicado en sangrados leves o en sábana, especialmente en áreas de difícil acceso y en superficies corticales después de extracciones tumorales.	
<b>Curacel<sup>®</sup></b>	Celulosa oxidada y regenerada. ESTÁNDAR: tejido ligeramente entrelazado. FIBRILAR: en capas. KNIT (alta densidad): tejido fuertemente entrelazado.	<b>CURA MEDICAL</b>	Mayor efecto hemostático cuando se aplica en seco. Utilizar sólo la cantidad que sea necesaria para la hemostasia, sosteniendo firmemente hasta cese del sangrado. Eliminar cualquier exceso antes de finalizar la intervención para facilitar la absorción y reducir al mínimo la posibilidad de reacción a cuerpo extraño.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: 3-4 min. Tiempo reabsorción: 1-2 sem.	Indicado como adyuvante en procedimientos quirúrgicos para facilitar el control de hemorragias en capilares, venas y pequeñas arterias cuando el vendaje u otros métodos convencionales son inefectivos o impracticables.	No debe ser utilizado para: - Taponamientos ni vendajes. - Defectos óseos. - Control de la hemorragia de grandes arterias.
<b>Equicel<sup>®</sup></b>	Malla tejida de celulosa oxidada regenerada.	<b>ASSUT EUROPE</b>	Mayor efecto hemostático cuando se aplica en seco. Utilizar sólo la cantidad que sea necesaria para la hemostasia, sosteniendo firmemente hasta cese del sangrado. Eliminar cualquier exceso antes de finalizar la intervención para facilitar la absorción y reducir al mínimo la posibilidad de reacción a cuerpo extraño.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: 2-4 min. Tiempo reabsorción: 4-6 días.	Indicado como adyuvante en procedimientos quirúrgicos para facilitar el control de hemorragias en capilares, venas y pequeñas arterias cuando el vendaje u otros métodos convencionales son inefectivos o impracticables.	
<b>Equitamp<sup>®</sup></b>	Malla tejida de celulosa oxidada regenerada. ESTÁNDAR: tejido ligeramente entrelazado. FIBRILAR: 7 capas de Equitamp <sup>®</sup> estándar. KNIT (alta densidad): tejido fuertemente entrelazado.			Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: 2-4 min. Tiempo reabsorción: 4-6 días. Tiempo reabsorción (FIBRILAR): 5-8 días.		
<b>Gelitacel<sup>®</sup></b>	Celulosa oxidada y regenerada.	<b>GELITA MEDI-CAL</b>	Mayor efecto hemostático cuando se aplica en seco. Utilizar sólo la cantidad que sea necesaria para la hemostasia, sosteniendo firmemente hasta cese del sangrado. Eliminar cualquier exceso antes de finalizar la intervención para facilitar la absorción y reducir al mínimo la posibilidad de reacción a cuerpo extraño.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: 2-3 min. Tiempo reabsorción: 1 semana.	Indicado como adyuvante en procedimientos quirúrgicos para facilitar el control de hemorragias en capilares, venas y pequeñas arterias cuando el vendaje u otros métodos convencionales son inefectivos o impracticables.	

**Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)**

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Pahacel®</b>	Celulosa oxidada regenerada. ESTÁNDAR: tejido ligeramente entrelazado. FIBRILAR: en capas. KNIT (alta densidad): tejido fuertemente entrelazado.	<b>INTERSURGICAL</b>	Mayor efecto hemostático cuando se aplica en seco. Utilizar sólo la cantidad que sea necesaria para la hemostasia, sosteniendo firmemente hasta cese del sangrado. Eliminar cualquier exceso antes de finalizar la intervención para facilitar la absorción y reducir al mínimo la posibilidad de reacción a cuerpo extraño.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: 2-3 min. Tiempo reabsorción: 1-2 sem.	Indicado como adyuvante en procedimientos quirúrgicos para facilitar el control de hemorragias en capilares, venas y pequeñas arterias cuando el vendaje u otros métodos convencionales son inefectivos o impracticables.	
<b>Surgicel®</b>	Celulosa oxidada regenerada. ESTÁNDAR: tejido ligeramente entrelazado. FIBRILAR: 7 capas de Surgicel® estándar. KNIT (alta densidad): tejido fuertemente entrelazado. SNOW: fibras no tejidas.	<b>ETHICON</b>	Mayor efecto hemostático cuando se aplica en seco. Utilizar sólo la cantidad que sea necesaria para la hemostasia, sosteniendo firmemente hasta cese del sangrado. Eliminar cualquier exceso antes de finalizar la intervención para facilitar la absorción y reducir al mínimo la posibilidad de reacción a cuerpo extraño.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo hemostasia: - ESTÁNDAR: 2-8 min. - FIBRILAR: 1-3 min. - KNIT/SNOW: 1-5 min. Tiempo reabsorción: 1-2 sem.	Indicado como adyuvante en procedimientos quirúrgicos para facilitar el control de hemorragias en capilares, venas y pequeñas arterias cuando el vendaje u otros métodos convencionales son inefectivos o impracticables. FIBRILAR: en procedimientos laparoscópicos y hemorragias de superficies grandes y anchas. KNIT: en hemorragias difusas intensas, sangrados excesivos, procedimientos laparoscópicos o cuando se requiere recubrir órganos. SNOW: aporta más velocidad (por más superficie de contacto) y más manejabilidad.	
<b>Traumastem TAP®</b>	Gasa de celulosa oxidada elaborada mediante tratamiento de algodón de fibra larga.	<b>BIOSTER</b>	Colocar la gasa en la superficie sangrante, sin presionar. Utilizar la cantidad necesaria para conseguir el efecto hemostático, manteniéndolo firmemente en la zona de la hemorragia hasta su cese.	Al entrar en contacto con la sangre, se transforma en una masa gelatinosa que ayuda en la formación del coágulo, favoreciendo la hemostasia. Propiedades antibacterianas. Tiempo de hemostasia: 1-2 min. Tiempo de reabsorción: hasta 8 días.	Indicado en hemorragias capilares, venosas y arteriales menores y difusas de las zonas resecaadas de parénquima de órganos, músculos o cavidades corporales circunscritas sin contraindicaciones.	
<b>Veriset</b>	Celulosa oxidada impregnada de sales tampón, trilisina y un polietilenglicol reactivo.	<b>MEDTRONIC</b>	Cortar el parche al tamaño necesario. Debe utilizarse en los 60 min siguientes a su apertura. Aplicar en seco, con la parte más oscura sobre la superficie de sangrado. Presionar durante 30 segundos para asegurar adherencia e inspeccionar la superficie de sangrado. Si el sangrado no cede, repetir la operación.	La trilisina y el PEG polimerizan en contacto con la sangre para formar un hidrogel. Al hidratarse, el parche puede aumentar su tamaño hasta en un 50%. Tiempo de hemostasia: 30 seg a 1 min. Tiempo de reabsorción: hasta 8 días.	Indicado como adyuvante en procedimientos quirúrgicos para facilitar el control de hemorragias en capilares, venas y pequeñas arterias cuando el vendaje u otros métodos convencionales son inefectivos o impracticables.	

## Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Agentes hemostáticos pasivos (origen diverso)</b>						
<b>BoneSeal® Medicamento Extranjero</b>	Mezcla de polietilenglicol, ácido poliláctico e hidroxipatita.	<b>HEMOSTASIS LLC</b>	Moldear y aplicar manualmente. Retirar el exceso después de alcanzar una hemostasia adecuada.	Hemostasia inmediata. Se absorbe completamente a las 6 semanas. Promueve la formación de hueso (trabecular) y osteoblastos.	Indicado para controlar el sangrado en todo tipo de superficies óseas sangrantes.	
<b>Bonewax®</b>	Mezcla de cera de abeja e isopropilo palmitato.	<b>MEDTRONIC</b>	Moldear y aplicar manualmente. Retirar el exceso después de alcanzar una hemostasia adecuada.	Barrera mecánica.	Indicado para controlar la pérdida de sangre en actos quirúrgicos que impliquen el tejido óseo. Se utiliza en neurocirugía, cirugía ortopédica y traumatología, cirugía torácica, maxilofacial, cardíaca y vascular.	Inhibe la osteogénesis alterando la cicatrización ósea, aumenta las tasas de infección y permanece como cuerpo extraño durante años. No emplear nunca en un campo quirúrgico contaminado.
<b>Haemocer Plus®</b>	Chitosan, polisacárido biocompatible natural procedente de las conchas de camarón.	<b>NEOMEDIC INTERNACIONAL</b>	Aplicar directamente en la zona de sangrado y ejercer presión utilizando una gasa seca. Antes de retirar la gasa, irrigar la zona para disolver adhesiones de la gasa y retirar el exceso de hemostático.	Barrera mecánica + deshidratación debida a las partículas absorbibles.	Indicado para procedimientos quirúrgicos o lesiones, como adyuvante hemostático cuando el control del sangrado capilar, venoso o arteriolar, la ligadura, y otros medios convencionales son inefectivos o impracticables.	
<b>HemCom®</b>	Polisacárido ultra hidrofílico reabsorbible.	<b>MERMAID MEDICAL IBERIA SL</b>	Retirar la vaina y dejar que salga un poco de sangre, para rodear la zona de punción. Colocar el parche directamente sobre la zona de punción y aplicar presión hasta controlar el sangrado. Finalmente, fijar con un vendaje apropiado. El parche puede permanecer hasta 48 horas. Para retirarlo, irrigar con agua estéril o solución salina.	Barrera mecánica.	Parche hemostático indicado para el control externo y temporal de las heridas con sangrado severo. El Parche HemCom® también controla el sangrado en pacientes después de hemodilisis y está indicado para el control del sangrado de la piel en accesos percutáneos, vasculares y zonas de acceso de catéter percutáneo (procedimientos postcateterización, radiología diagnóstica e intervencionista, procedimientos de electrofisiología).	
<b>Kaltostat®</b>	Fibras de alginato cálcico-sódico derivado de algas marinas.	<b>CONVATEC</b>	Aplicar Kaltostat® en la zona sangrante para conseguir la hemostasia. Retirarlo cuidadosamente cuando la hemorragia haya parado.	En contacto con una herida sangrante favorece la hemostasia. Además, como apósito primario de cura húmeda absorbe el exudado y se convierte en un gel firme /almohadilla de fibra que proporciona un ambiente fresco y húmedo en la superficie de la lesión que favorece el proceso natural de cicatrización.	Apósito de cura húmeda indicado para absorber el exudado y favorecer la hemostasia en heridas de sangrado leve. Por sus propiedades hemostáticas se utiliza para el tratamiento local de heridas sangrantes: laceraciones, abrasiones, epistaxis, extracciones dentales y después de desbridamientos quirúrgicos de heridas.	

**Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)**

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Contraindicaciones
<b>Quickclot®</b>	Kaolin (mineral inerte) en un tamizado molecular de minerales inertes, como óxidos de silicio, aluminio, Mg y Na.	<b>Z. MEDICA LLC</b>	<b>INTERVENCIÓNAL:</b> colocar el apósito hemostático sobre el sitio de punción y aplicar compresión manual. <b>RADIAL:</b> colocar el rollo de gasa hemostática sobre el sitio de punción, aplicar compresión manual mientras se prepara la venda adhesiva y se extrae el introducido. Centrar la venda adhesiva sobre el rollo, manteniendo la compresión manual y estirar la venda alrededor de la muñeca hasta superponer los extremos. Dejar al menos 30 min. Se dejará de aplicar compresión en el rollo gradualmente, cortando las bandas elásticas de la venda adhesiva de manera alterna en ambos lados durante los 30 min siguientes. Al cabo de 1 hora dejar de aplicar presión cortando todas las bandas elásticas. El rollo de gasa hemostática se puede dejar puesto hasta 24h.	Interacción con los factores XI y XII de la coagulación.	Indicado para el cierre de punciones arteriales (femoral y radial) en procedimientos diagnósticos y de intervenciónismo y como complemento a la compresión manual para el control temporal de una hemorragia externa moderada debida a heridas quirúrgicas o a cortes y laceraciones. QUIKLOT INTERVENCIÓNAL está aprobado para el cierre de punciones de hasta 12F. QUIKLOT RADIAL incorpora un apósito compresivo que sustituye la compresión manual y que debe mantenerse durante 1 hora. Al reducir el tiempo de compresión, reduce la posibilidad de oclusión tardía de la arteria radial.	No utilizar en cavidades corporales.
<b>Agentes hemostáticos fluidos (agente pasivo + agente activo)</b>						
<b>Flooseal® gel (Proceed®</b> para aplicaciones espinales)	Matriz de gelatina bovina + trombina humana	<b>BAXTER</b>	Reconstituir la trombina con 5 ml de diluyente (cloruro de calcio) y agitar hasta completa disolución (estabilidad = 4h). A continuación, mezclar la trombina reconstituida con la matriz de gelatina (estabilidad = 2h). Aplicar sobre el foco de sangrado ejerciendo una leve presión (2 min) con una gasa impregnada en solución salina estéril. Retirar el exceso de hemostático.	Los granulos del gel rellenan la herida restringiendo el flujo sanguíneo. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina formando el coágulo alrededor de la matriz mecánicamente estable.	Indicado como adyuvante a la hemostasia en procedimientos quirúrgicos (excepto cirugía oftálmica) cuando el control de la hemorragia mediante ligadura o procedimientos convencionales es inefectivo o impracticable.	- Contraindicado en pacientes con alergias bovinas.
<b>Surgiflo®</b>	Matriz de gelatina porcina +/- trombina humana	<b>ETHICON</b>	Mezclar la matriz precargada de gelatina con la solución salina estéril o con la trombina (estabilidad = 8h). Retirar el exceso de hemostático.	La mezcla de gelatina con trombina o solución salina, proporciona una matriz para la adhesión y agregación plaquetaria. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina formando el coágulo alrededor de la matriz mecánicamente estable.	Indicado como adyuvante a la hemostasia en procedimientos quirúrgicos (excepto cirugía oftálmica) cuando el control de la hemorragia mediante ligadura o procedimientos convencionales es inefectivo o impracticable.	- Contraindicado en pacientes con alergias porcinas.

## Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Congtraindicaciones
<b>Sellantes de fibrina</b>						
<b>Artiss®</b>	Fibrinógeno + trombina.	<b>BAXTER</b>	Sólo debe de ser aplicado durante la intervención quirúrgica y como una capa fina. Se prepara en una jeringa de doble cámara como dos soluciones (solución de proteína sellante y solución de trombina), las cuales se mezclan cuando se aplican. Aplicación por pulverizador: asegurar que la presión y la distancia al tejido se encuentran dentro de los intervalos recomendados por riesgo de embolia gaseosa.	Formación de un polímero de fibrina.	Indicado en el sellado de tejidos blancos en cirugía plástica, reconstructiva o de quemados. Puede utilizarse para pegar injertos de piel o colgajos de piel a las heridas producidas por quemaduras o para pegar la piel al tejido subyacente en cirugía plástica. También para pegar piel artificial a las heridas.	No utilizar en hemorragias masivas. No indicado para reemplazar las suturas de la piel realizadas para cerrar una herida quirúrgica ni para su uso en neurocirugía, cirugía laparoscópica, ni como sutura de apoyo en anastomosis gastrointestinal o vascular. No se debe inyectar dentro de vasos sanguíneos o de los tejidos.
<b>Evarrest®</b>	Fibrinógeno + trombina + celulosa oxidada regenerada.	<b>ETHICON</b>	Retirar el exceso de sangre o fluido del sitio de aplicación. Aplicar la cara activa del apósito a la zona de sangrado, debe quedar un borde de 1 a 2 cm. Colocar sobre Evarrest® una gasa o apósito y aplicar compresión manual sobre toda superficie del apósito durante 3 minutos. Retirar gasa o apósito sin quitar o mover Evarrest®.	Al entrar en contacto con la sangre se produce la activación del fibrinógeno y la trombina formándose un coágulo de fibrina en la superficie y en el apósito. El apósito además forma una barrera física impidiendo sangrado.	Indicado como adyuvante con compresión manual para conseguir la hemostasia en pacientes adultos sometidos a cirugía cuando medidas convencionales para controlar hemorragia (suturas, ligaduras...) no son efectivas o impracticables.	- Sangrado de arterias y venas. - Aplicación intravascular. - Antecedente de reacciones anafilácticas a productos derivados de la sangre. - Zonas contaminadas o infectadas.
<b>Fibrocaps® Medicamento Extranjero</b>	Fibrinógeno + trombina.	<b>PROFIBRIX</b>	Fibrocaps® se presenta en un polvo listo para su uso. Puede aplicarse directamente en el sitio de sangrado o pulverizarse a través de un dispositivo (Profibix fibrospray) con boquillas de aspersión (rígidas y flexibles).	Los componentes encapsulados en el mismo vial se activan simultáneamente en el momento que el polvo contacta con la sangre de la herida. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, proteína responsable de la coagulación.	Hemostático tópico en polvo seco para el tratamiento de la hemorragia severa cuando el control mediante técnicas quirúrgicas estándar es ineficaz o poco práctico.	
<b>Quixil® Crosseal®</b>	Componente biológico activo (BAC): fibrinógeno, fibronectina y ácido tranexámico + trombina humana.	<b>ETHICON</b>	Quixil® puede aplicarse gota a gota sobre el tejido o pulverizarse sobre el tejido en pequeñas cantidades. Para la aplicación por pulverización debe emplearse un regulador de presión con CO2 presurizado que limite la presión máxima a 2,5 bares. El aplicador Mixject se presenta completamente premontado. El diseño de triple luz del catéter evita la obstrucción y por lo tanto, permite utilizar la misma punta del aplicador durante todo el procedimiento quirúrgico.	Una vez combinados, el BAC y soluciones trombina inmediatamente empiezan a formar fibrina, proteína natural responsable de la coagulación.	Tratamiento de apoyo en pacientes sometidos a cirugía cuando el control de la hemorragia mediante técnicas quirúrgicas estándar es ineficaz o poco práctico. Eficacia demostrada en cirugía hepática y ortopédica.	- Contraindicado en procedimientos endoscópicos. - Puesto que contiene ácido tranexámico no debe utilizarse en procedimientos de neurocirugía o cirugía donde puede producirse el contacto con líquido cefalorraquídeo o con la duramadre (ej: otiorrino, oftalmología y cirugía vertebral) debido al riesgo de toxicidad neurológica cerebral (edema y convulsiones).



**Anexo I. Tipos de agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico (cont.)**

Marca comercial	Composición	Fabricante	Manejo	Mecanismo de acción	Indicaciones	Congtraindicaciones
<b>Tachosil®</b>	Fibrina + trombina + esponja colágeno.	<b>NYCOMED</b>	Humedecer la esponja en una solución salina y aplicar. La cara activa de color amarillo de la esponja se aplica a la superficie de la hemorragia y se sujeta ejerciendo una ligera presión durante un periodo de 3 a 5 min. La presión se aplica con ayuda de unos guantes humedecidos o de una compresa húmeda. Debido a la fuerte afinidad del colágeno con la sangre, Tachosil® puede adherirse también a instrumentos quirúrgicos o guantes cubiertos de sangre.	El fibrinógeno y la trombina reaccionan y polimerizan formando un coágulo de fibrina que mantiene la matriz de colágeno fuertemente adherida a la superficie de la herida creándose una red firme y mecánicamente estable con buenas propiedades adhesivas.	Indicado como adyuvante en cirugía para mejorar la hemostasia, favorecer el sellado tisular, como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes y como complemento para el sellado de la duramadre para evitar fugas postoperatorias de líquido cefalorraquídeo después de neurocirugía.	No se debe aplicar por vía intravascular. Hipersensibilidad a fibrina trombina o colágeno.
<b>Tissel®</b>	Fibrinógeno + trombina.	<b>BAXTER</b>	Después de calentar Tissel hasta un máximo de 37°C, los componentes sellantes pueden aplicarse siguiendo las siguientes técnicas: Aplicación simultánea: a) utilizando un sistema de doble jeringa Duo (Duploject), b) utilizando un sistema de jeringa de doble cámara (AST), c) utilizando otros accesorios adecuados para uso endoscópico, cirugía mínimamente invasiva, aplicación en áreas grandes o de difícil acceso. Aplicación por pulverizador: asegurar que la presión y la distancia al tejido se encuentran dentro de los intervalos recomendados por riesgo de embolia gaseosa. Puede aplicarse asociado a materiales biocompatibles, como colágeno.	Formación de un polímero de fibrina.	Indicado como adyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas.	No está indicado en el tratamiento de hemorragias arteriales o venosas masivas e intensas ni para reemplazar las suturas de la piel realizadas para cerrar una herida quirúrgica. Nunca debe aplicarse por vía intravascular (puede resultar en eventos tromboembólicos). No aplicar en caso de hipersensibilidad a principios activos o excipientes.
<b>Vivostat®</b>	Fibrina autóloga + factores de crecimiento.	<b>MBA</b>	Antes de la administración es necesario obtener la fibrina autóloga a partir de 120 ml sangre del paciente por procesos de centrifugación, reacciones de complejación y filtración utilizando el equipo de procesado. Se aplica en forma de spray con un plumero sobre el tejido diana. También hay aplicadores endoscópicos y de fistula.		Indicado en hemorragias difusas, sellado de tejidos y líneas de sutura, y como aeroestático en procesos quirúrgicos.	El paciente debe pesar al menos 18 kg para extraer de forma segura 120 ml de sangre.

**Anexo II. Características de los estudios seleccionados**

Intervención quirúrgica		Autor y año	Diseño estudio	Validez interna	Comparador y pacientes por grupo (n)	VARIABLES PRIMARIAS	Resultados principales
<b>Hemostáticos mixtos vs hemostáticos pasivos</b>							
Cirugía hepática	Chapman 2000	ECC Prospectivo	Abierto / A	Hemostático mixto: matriz fluida de colágeno bovino + trombina bovina (Costass <sup>®</sup> , n=38) vs hemostático pasivo colágeno (Instat <sup>®</sup> , n=29).	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: el 100% de los pacientes del grupo experimental consiguió completar la hemostasia en 10 min vs 69% (p<0,001) en el grupo control (p<0,001). El tiempo medio hasta la hemostasia (250 vs 62 segundos) y el tiempo medio hasta completarla (150 vs 360 segundos) fue más prolongado en el grupo control (p<0,001). SEGURIDAD: no se observaron efectos adversos en el grupo experimental.	
Cirugía cardíaca	Nasso 2009	ECC Prospectivo	Abierto / A / ITT	Hemostático mixto: matriz fluida de gelatina + trombina bovina (Foseal <sup>®</sup> , n=209) vs hemostático pasivo celulosa (Surgicel <sup>®</sup> ) o hemostático pasivo gelatina (Gelfoam <sup>®</sup> , n=206).	Tiempo y tasa de éxito hasta la hemostasia intraoperatoria (cese sangrado).	EFICACIA: mayor tasa de éxito en conseguir la hemostasia y menor tiempo de hemostasia en el grupo de Foseal <sup>®</sup> (ambos p<0,001).	
<b>Sellantes de fibrina vs hemostáticos activos</b>							
Cirugía plástica	Drake 2003	ECC Prospectivo	Abierto / A	Sellante de fibrina autólogo (Vivostat <sup>®</sup> ) vs hemostático activo (trombina solución spray).	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: la mediana de tiempo hasta conseguir la hemostasia fue significativamente menor en las heridas tratadas con Vivostat <sup>®</sup> (31 segundos) vs trombina (58 segundos) (p=0,0012).	
<b>Sellantes de fibrina vs hemostáticos pasivos</b>							
Cirugía hepática	Genyk 2016	ECC Prospectivo	Abierto / A	Sellante de fibrina (Tachosil <sup>®</sup> , n=114) vs hemostático pasivo celulosa (Surgicel <sup>®</sup> , n=110).	Tiempo hasta la hemostasia intraoperatoria ≤3 min.	EFICACIA: se consiguió la hemostasia en ≤3 min en 92 pacientes con Tachosil <sup>®</sup> (80,7%) vs 55 pacientes (50,0%) con Surgicel <sup>®</sup> (OR=4,87; IC95% 2,55-9,29; p<0,001). La proporción de pacientes que alcanzo la hemostasia a los 5 minutos fue también mayor en el grupo tratado con sellantes de fibrina (94,7% vs 76,4%; OR=6,24; IC95% 2,39-16,30, p<0,001). A los 10 minutos todos los pacientes tratados con sellantes de fibrina alcanzaron la hemostasia y 12 pacientes (10,9%) de los pacientes tratados con celulosa oxidada regenerada tenían sangrado visible que necesito rescate. SEGURIDAD: ambos tratamientos fueron bien tolerados.	
	Koea 2013	ECC Prospectivo	Abierto / A / ITT	Sellante de fibrina (Evarrest <sup>®</sup> , n=39) vs hemostático pasivo celulosa (Surgicel <sup>®</sup> , n=45)	Tiempo hasta la hemostasia intraoperatoria (4 min).	EFICACIA: un 82,5% (33/40) de los pacientes con parche de fibrina y 29,5% (13/44) con Surgicel <sup>®</sup> consiguieron la hemostasia a los 4 min (diferencia 53,0%, p<0,001). En dos pacientes tratados con sellantes de fibrina se requirió tratamiento adicional; en el grupo tratado con celulosa oxidada 25 pacientes necesitaron tratamiento adicional para el sangrado a los 4 minutos.	
	Moench 2014	ECC Prospectivo multicéntrico	Abierto / A / ITT	Hemostático pasivo colágeno (Sangustop <sup>®</sup> , n=61) vs control: sellante de fibrina (Tachosil <sup>®</sup> , n=65).	Tiempo hasta la hemostasia (3, 5, 10 min).	EFICACIA: un 86,9% (53/61) de los pacientes consiguieron el objetivo con Sangustop <sup>®</sup> vs 80,0% (52/65) con Tachosil <sup>®</sup> . El IC95% de esta diferencia (-6%, 19,8%) no incluyó el límite inferior de no inferioridad (-10%). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Un 93% de los pacientes tratados con colágeno alcanzaron hemostasia a los 5 minutos vs el 95% de los tratados con sellantes de fibrina. IC95% (-10%, 6,1%), p=0,7114. A los 10 minutos 98% de los pacientes tratados con colágeno alcanzaron la hemostasia y el 100% de los pacientes tratados con sellante de fibrina. Tras una semana de la intervención las transfusiones de sangre fueron necesarias en 20 pacientes tratados con colágeno (33%) vs 19 pacientes tratados con sellantes. SEGURIDAD: no hubo diferencias en el perfil de reacciones adversas entre dos grupos.	

**Anexo II. Características de los estudios seleccionados (cont.)**

<b>Intervención quirúrgica</b>	<b>Autor y año</b>	<b>Diseño estudio</b>	<b>Validez interna</b>	<b>Comparador y pacientes por grupo (n)</b>	<b>VARIABLES PRIMARIAS</b>	<b>Resultados principales</b>
<b>Sellantes de fibrina vs hemostáticos pasivos</b>						
Cirugía hepática	Verhoef 2015	ECC Prospectivo	Simple ciego / A	Sellante de fibrina (Fibrocaps®) + hemostático pasivo gelatina (n=47) vs hemostático pasivo gelatina (n=23).	Tiempo hasta la hemostasia (3, 5, 10 min).	EFICACIA: el tiempo medio hasta la hemostasia con Fibrocaps® + esponja de gelatina fue de 1,9 min vs 4,8 min con gelatina sola (p<0,001). A los 3 minutos, el 83% de los pacientes tratados con el sellante de fibrina + esponja de gelatina alcanzaron la hemostasia vs 35% en el grupo control (p<0,001). A los 5 minutos, el 94% de los pacientes tratados con sellante de fibrina + esponja de gelatina alcanzaron hemostasia vs 61% en el grupo control (p=0,001). A los 10 minutos, el 100% de los pacientes tratados con sellante de fibrina + esponja de gelatina alcanzaron hemostasia vs 78% en el grupo control (p=0,003).
Cirugía vascular	Gupta 2015	ECC Prospectivo	Simple ciego / A	Sellante de fibrina (Fibrocaps®) + hemostático pasivo gelatina (n=117) vs hemostático pasivo gelatina (n=58).	Tiempo hasta la hemostasia (5 min).	EFICACIA: Fibrocaps® redujo significativamente el tiempo de hemostasia vs grupo control (Hazard ratio (HR), 2,1; IC95% 1,5-3,1; mediana de tiempo hasta la hemostasia de 2 min; IC95% 1,5-2,5 vs 4 min; IC95% 3,0-5,0; p<0,002). También se observaron reducciones significativas en pacientes que recibieron tratamiento antiplaquetario (HR, 2,8; IC95% 1,0-7,4; p<0,03; n=33), tratamiento anticoagulante (HR, 2,0; IC95% 1,0-4,0; p=0,04; n=43) o ambos (Fibrocaps® vs esponja de gelatina (HR, 2,3; IC95% 1,2-4,3; p=0,008; n=65).
	Schenk 2003	ECC Prospectivo	Simple ciego / A / ITT	Sellante de fibrina (n=24) vs hemostático pasivo celulosa (Surgicel®, n=14).	Tiempo hasta la hemostasia.	EFICACIA: el tiempo hasta la hemostasia resultó significativamente menor con el sellante de fibrina (56,3±14,89 segundos) vs Surgicel® (72,9±113,6 segundos) vs presión (1,269,6±224,06 segundos) (p<0,001).
	Sintler 2005	ECC Prospectivo	Abierto / A	(n=20) Sellante de fibrina (Quixil®) vs agente hemostático alginato cálcico (Kaltostat®).	Tiempo hasta la hemostasia y reducción del sangrado local.	EFICACIA: el tiempo en conseguir la hemostasia fue significativamente menor con Quixil® (mediana: 2,5 min, rango 1-4 min) vs control (mediana: 17 min, rango: 7-59 min) (p<0,001). La pérdida de sangre tras el clampedo fue significativamente menor con Quixil® (mediana: 24,5 mL, rango 5,5-105 mL) vs control (203 mL, rango 54,5-817 mL) (p<0,001).
Cirugía cardiotorácica, general, obstétrica y ginecológica, y vascular	Hanks 2003	ECC Prospectivo multicéntrico	Abierto / A	Sellante de fibrina (Vivostat®, n=35) vs hemostático pasivo celulosa (Surgicel®, n=34).	Tiempo hasta la hemostasia.	EFICACIA: el tiempo medio hasta conseguir la hemostasia fue significativamente más corto con Vivostat® vs Surgicel® (1,6 vs. 3,3 min, p<0,0001). El 94% de los pacientes tratados con Vivostat® no requirieron medidas hemostáticas adicionales vs el 65% de los tratados con Surgicel® (p=0,003).
Cirugía espinal, hepática, vascular, tejidos blandos	Bochicchio 2015	EEC Prospectivo	Simple ciego / A	Sellante de fibrina (Fibrocaps®, n=480) vs hemostático pasivo gelatina (n=239).	Tiempo hasta la hemostasia ≤5 min.	EFICACIA: Fibrocaps® redujo significativamente la mediana de tiempo hasta la hemostasia en los 4 tipos de intervenciones quirúrgicas (p<0,001).
Cirugía abdominal, retroperitoneal, pélvica y torácica	Fischer 2013	EEC Prospectivo	Abierto / A	Sellante de fibrina vs hemostático pasivo celulosa (Surgicel®, n=141).	Tiempo hasta la hemostasia (4 min) y mantenimiento durante los 6 min siguientes.	EFICACIA: el 98,3% de los pacientes tratados con el parche de fibrina y un 53,3% en el grupo control consiguieron la hemostasia a los 4 min (p<0,0001). La hemostasia se mantuvo durante 6 min en pacientes con sangrado medio (100% vs 80%, respectivamente, p=0,03) y 96,6% y 26,7% en pacientes con sangrado moderado.

## Anexo II. Características de los estudios seleccionados (cont.)

Intervención quirúrgica	Autor y año	Diseño estudio	Validez interna	Comparador y pacientes por grupo (n)	Variabls primarias	Resultados principales
<b>Hemostáticos mixtos (fluidos vs no fluidos)</b>						
Cirugía vascular	Weaver 2002	ECC Prospectivo	Abierto / A / ITT	Hemostático mixto: matriz fluida de gelatina + trombina bovina (Floseal®, n=43) vs hemostático pasivo gelatina (Gelfoam®) + hemostático activo (Trombina, n=46).	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: con Floseal® se alcanzó la hemostasia de forma más rápida y efectiva. El tiempo medio de hemostasia con Floseal® fue de 2,5 min (IC95% 2 y 4) y de 6,5 min para el grupo control (IC95% 4,5 y 8).
Cirugía cardíaca	Oz 2000	ECC Prospectivo	Abierto / A	Hemostático mixto: matriz fluida de gelatina + trombina bovina (Floseal®, n=48) vs hemostático pasivo gelatina (Gelfoam®) + hemostático activo (Trombina, n=45).	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: Floseal® cesó el sangrado en el 94% de los pacientes (primer sitio de sangrado) en ≤10 min comparado con el 60% en el grupo control (p=0,001). A los 3 min, se consiguió la hemostasia en el 70% de los pacientes con Floseal® vs 23% grupo control (p=0,0001). SEGURIDAD: no hubo diferencias significativas en el perfil de efectos adversos entre ambos grupos.
Cirugía espinal	Renkens 2001	ECC Prospectivo multicéntrico	Abierto / A	(n=127) Hemostático mixto: matriz fluida de gelatina + trombina bovina (Proceed®) vs hemostático pasivo gelatina (Gelfoam®) + hemostático activo (Trombina).	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: Proceed® cesó el sangrado en el 98% de los pacientes en ≤10 min vs el 90% en el grupo control (p=0,001). A los 3 min, Proceed® consiguió la hemostasia en el 97% de los pacientes (p=0,001) vs 71% en el grupo control (p=0,0001). SEGURIDAD: no se observaron diferencias en el perfil de efectos adversos entre ambos grupos.
<b>Sellantes de fibrina</b>						
Cirugía hepática	Ollinger 2013	ECC Prospectivo multicéntrico	Simple ciego / A	Sellantes de fibrina: Veriset® (n=32) vs control: Tachosil® (n=18).	Tiempo hasta la hemostasia.	EFICACIA: el tiempo medio hasta conseguir la hemostasia con Veriset® fue de 1 min vs 3 min en el grupo control (p<0,001). SEGURIDAD: ambos presentaron perfiles de seguridad similares.
<b>Hemostáticos pasivos</b>						
Cirugía espinal	Pingsmann 2005	ECC Prospectivo multicéntrico	Abierto / A	(n=112) Hemostático pasivo: polímero sintético degradable (Bone Seal®) vs hemostático pasivo colágeno (Lyostrypt®).	Reducción del sangrado.	EFICACIA: la puntuación media de sangrado fue 4,5±1,3 para Bone Seal® y 4,2±1,3 para Lyostypt®. Bone Seal® fue mejor aplicado a las superficies óseas de sangrado que Lyostypt®, aunque su manejo fue más complejo. SEGURIDAD: la curación de la herida y la incidencia de efectos adversos fue comparable en ambos grupos.
<b>Hemostáticos activos</b>						
Cirugía general	Chapman 2007	ECC Prospectivo (Fase III)	Doble ciego / A	(n=401) Hemostáticos activos: trombina recombinante humana (rhTrombina) vs trombina bovina.	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: la hemostasia se consiguió en ≤10 min en el 95% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. SEGURIDAD: las complicaciones (mortalidad, efectos adversos y anomalías de Laboratorio) fueron similares en ambos grupos. 43 pacientes (21,5%) del grupo de trombina bovina desarrollaron anticuerpos y 3 pacientes (1,5%, p<0,0001) en el grupo de rhTrombina, ninguno de estos 3 pacientes presentaron resultados anormales de coagulación o sangrado, eventos tromboembólicos o de hipersensibilidad.
Cirugía general, cardiovascular, neurocirugía	Doria 2008	ECC Prospectivo (Fase III)	Doble ciego / A	Hemostáticos activos: trombina humana (TH, n=153) vs trombina bovina (TB, n=152) (aplicados mediante hemostático pasivo gelatina).	Tiempo hasta la hemostasia ≤10 min.	EFICACIA: el % de pacientes que consiguieron la hemostasia en ≤10 min con TH y TB resultó equivalente en ambos grupos (97,4 vs 97,4%; ratio, 1,00; IC95% 0,96-1,05). SEGURIDAD: el 12,3% de los pacientes con TB presentaron seroconversión vs 3,3% con TH para ≥1 de los 4 anticuerpos (Ac) ensayados. Ningún paciente con TH mostró seroconversión para antígenos humanos.