

HEMODERIVADOS HEMOSTÁTICOS LOCALES PARA LA ATENCIÓN DE LA HEMOFILIA: SELLADOR DE FIBRINA Y GEL DE PLAQUETAS

Segunda edición

Thierry Burnouf

Miryana Radosevich

Human Plasma Product Services (HPPS)

Lille, Francia

Hadi Alphonse Goubran

Cairo University

El Cairo, Egipto

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2004; revisado 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Serie monográfica Tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
Sellador de fibrina.....	1
Definición y propiedades	1
Modo de preparación.....	1
Selladores de fibrina industriales	1
Selladores de fibrina de bancos de sangre	2
Gel de plaquetas.....	4
Definición y propiedades	4
Modo de preparación.....	4
Seguridad.....	5
Propiedades fisiológicas	5
Modo de aplicación de selladores de fibrina y geles de plaquetas	5
Uso clínico de los selladores de fibrina.....	6
Extracciones dentales y cirugía oral.....	6
Operaciones ortopédicas	7
Circuncisión	7
Traumatología.....	7
Conclusión.....	8
Referencias.....	8

Hemoderivados hemostáticos locales para la atención de la hemofilia: sellador de fibrina y gel de plaquetas

Thierry Burnouf, Miryana Radosevich y Hadi Alphonse Goubran

Introducción

El tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A y/o B, y en pacientes que padecen enfermedad von Willebrand u otras deficiencias de factores de coagulación (por ejemplo, de factor XI ó factor VII) está basado en la terapia de reemplazo mediante infusión intravenosa de concentrados de factor derivados de plasma o, cuando se encuentran disponibles, de productos de factores de coagulación recombinantes. Otros productos hemostáticos fabricados a partir de sangre/plasma humanos están demostrando ser eficaces agentes tópicos para la detención o el control de hemorragias en dichos pacientes (incluyendo aquéllos que han desarrollado algún inhibidor), por lo menos en ciertas situaciones quirúrgicas. El sellador de fibrina, también llamado goma de fibrina, puede reducir o eliminar la necesidad de infusión de concentrados de factor de coagulación durante algunas intervenciones quirúrgicas [1]. El gel de plaquetas, un nuevo producto todavía mucho menos usado en pacientes con trastornos de la coagulación, podría también presentar beneficios clínicos. Esta monografía describe los métodos de fabricación y características de dichos productos hemostáticos, así como las situaciones clínicas en las que podrían estar indicados para pacientes con trastornos de la coagulación.

Sellador de fibrina

Definición y propiedades

Los selladores de fibrina se preparan en la práctica clínica mezclando, al momento en que han de utilizarse, dos fracciones proteicas derivadas del plasma: un concentrado rico en fibrinógeno y un concentrado de trombina. La mezcla de fibrinógeno y trombina imita la última etapa de la cascada de coagulación sanguínea, causando la formación de un coágulo de fibrina semirrígido o rígido que se consolida y adhiere al sitio de aplicación y funciona como un agente sellador que impide el paso de fluidos, capaz de

detener la hemorragia y mantener tejidos y materiales en la configuración deseada. Los selladores de fibrina tienen propiedades hemostáticas, selladoras y de cicatrización [2-5]. Sus ventajas sobre gomas quirúrgicas sintéticas incluyen biocompatibilidad, biodegradabilidad y la ausencia de inducción de reacciones inflamatorias o necrosis tisular. La reabsorción del coágulo de fibrina se logra a los días o semanas luego de la aplicación, dependiendo del tipo de cirugía, la cantidad de producto utilizada, la densidad y características del coágulo de fibrina y la actividad proteolítica del sitio tratado.

Modo de preparación

Los componentes de los selladores de fibrina pueden prepararse a partir de grandes lotes de plasma, de donaciones de plasma individuales, con frecuencia llamadas industriales o "comerciales", o de productos de bancos de sangre, respectivamente.

Selladores de fibrina industriales

Producción

Para el sellador de fibrina comercial, el fibrinógeno, y ahora también los concentrados de trombina, se fabrican mediante el fraccionamiento industrial de lotes de cientos o miles de litros de plasma. El concentrado de fibrinógeno por lo general se obtiene mediante métodos de precipitación para aislar el crioprecipitado o la fracción I de Cohn, de la cual el fibrinógeno se purifica todavía más [6]. La trombina generalmente se obtiene mediante un proceso de fabricación que incluye la activación de una fracción de protrombina humana prepurificada (similar al concentrado de complejo de protrombina) para convertirla en trombina, seguida de purificación por cromatografía. El concentrado de fibrinógeno tiene un alto contenido de proteína (por lo general más de 80g/L) y puede, dependiendo del método de producción, también contener fibronectina, factor von Willebrand y factor XIII [2]. Puede reconstituirse usando un agente

antifibrinolítico. La concentración del concentrado de trombina es generalmente de más de 500 UI/mL, aunque preparaciones de menor potencia se utilizan cuando se requiere una polimerización más lenta del sellador a fin de dar tiempo a la adaptación tisular. Por lo general, ambos componentes son liofilizados, pero también hay fórmulas congeladas disponibles. El concentrado de trombina se disuelve en una solución de cloruro de calcio. Al mezclar ambos componentes, casi instantáneamente o a los pocos segundos se forma un sólido y adhesivo coágulo de fibrina, dependiendo de la concentración de trombina y de la calidad de la preparación de fibrinógeno.

Seguridad viral

Dado que los productos industriales se elaboran a partir de grandes lotes de plasma, se toman medidas para garantizar un margen óptimo de seguridad viral. Como en el caso de cualquier producto derivado de plasma, las precauciones de seguridad incluyen la cuidadosa selección de donantes de sangre/plasma, pruebas inmunológicas a las donaciones individuales de plasma para detectar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC); pruebas del antígeno de la hepatitis B (VHB); y pruebas de ácido nucleico (NAT) a los lotes de plasma para la detección de una gama de virus, tales como VHC, VIH, VHB y, más recientemente, virus sin envoltura como el parvovirus B19 (eritrovirus humano B19 ó VB19) y el virus de la hepatitis A (VHA). Cualquier donación que resulte positiva para un marcador viral es eliminada a fin de controlar y limitar la carga viral potencial del lote de plasma que se usará para la fabricación de los productos. Además, tanto la fracción de fibrinógeno como la de trombina son sometidas a una o varias enérgicas etapas de inactivación viral [7], tales como solvente-detergente [6], pasteurización [8], tratamiento con vapor-calor o nanofiltración [9]. De acuerdo con los reglamentos de Estados Unidos y la Unión Europea, dichas etapas deben caracterizarse cuidadosamente a fin de demostrar su capacidad para reducir por lo menos el riesgo de los virus con envoltura lipídica.

Los actuales tratamientos de inactivación viral son, en efecto, muy eficaces contra los virus con envoltura lipídica, aunque algunos son menos eficaces contra los virus sin envoltura. Se cree

que la seguridad del sellador de fibrina comercial es elevado, aunque al parecer en Japón se han identificado varios casos de posible transmisión del VB19 a través de un producto comercial [10-12]. Sin embargo, la instrumentación de las pruebas NAT para la detección del VB19 en el plasma usado como materia prima podría ahora reducir los riesgos.

Aprotinina

La mayoría de las preparaciones comerciales actuales están formuladas con aprotinina, un agente antifibrinolítico usado para solubilizar la fracción de fibrinógeno y que se espera retrase la acción degradante de las enzimas proteolíticas de los fluidos corporales sobre el coágulo de fibrina (e. g., plasmina). No obstante, los productos más novedosos tienden a no contener aprotinina, en parte debido a su origen bovino y en parte debido al hecho de que su uso, que algunas veces es debatido, necesita justificarse mediante pruebas clínicas y preclínicas controladas. Recientes experimentos animales en cirugía traumatológica demostraron de hecho que, por lo menos en dichas aplicaciones, la aprotinina no contribuía en nada al desempeño hemostático inmediato o a largo plazo de dos selladores de fibrina industriales [13]. Experimentalmente, el ácido tranexámico ha demostrado ser un buen sustituto de la aprotinina [14] y se usa en por lo menos un producto comercial, pero conlleva el riesgo de neurotoxicidad potencialmente mortal cuando entra en contacto con el sistema nervioso central [15].

Selladores de fibrina de bancos de sangre

Producción

Los selladores de fibrina también pueden prepararse a partir de unidades individuales de plasma, procesadas directamente en bancos de sangre generales u hospitalarios. En la práctica clínica general, las donaciones de plasma usadas como materia prima pueden obtenerse del paciente (uso autólogo) o de otro donante de plasma (uso homólogo). El uso autólogo tiene la ventaja de reducir el riesgo de enfermedades transmisibles por transfusiones a sólo el relacionado con errores en la preparación y administración del sellador pero, por razones obvias, no es factible para personas con episodios hemorrágicos.

Se han desarrollado varios métodos de producción de la fracción de fibrinógeno, por lo general basados en la precipitación del plasma entero [16-20]. El crioprecipitado humano es, en la práctica, la fuente común de fibrinógeno. Se obtiene descongelando una unidad de plasma fresco congelado hasta cerca de 2° C para generar el crioprecipitado. La mayor parte del plasma sobrenadante se retira, generalmente mediante centrifugación. El crioprecipitado resultante es disuelto a temperatura ambiente con plasma residual carente de crio, el cual se recupera de manera aséptica en una jeringa y por lo general se utiliza fresco (o se congela hasta su uso). El proceso normalmente genera rendimientos de 5-10 mL de solución de fibrinógeno a partir de 200 mL de plasma. Algunos bancos de sangre también pueden preparar fibrinógeno usando etanol, sulfato de amonio y polietilenglicol [16, 18, 19, 21]. La crioprecipitación y la precipitación mediante sulfato de amonio parecen generar el mayor rendimiento de fibrinógeno, mientras que la precipitación con sulfato de amonio puede permitir la producción de un sellador de fibrina con mayor fuerza elástica [22].

En la mayoría de las situaciones actuales, la trombina empleada para los selladores de fibrina elaborados en bancos de sangre es de fuente bovina. La trombina bovina conlleva el riesgo de inducción de reacciones inmunológicas en pacientes (formación de anti-factor V de reacción cruzada o de anticuerpos antitrombina), y también ha generado inquietud respecto a la transmisión de agentes infecciosos bovinos, tales como la encefalopatía espongiiforme bovina [23]. Sin embargo, se están ofreciendo dispositivos para preparar trombina a partir de donaciones individuales de plasma humano, incrementando la posibilidad de contar con selladores de fibrina provenientes de donaciones individuales de derivados 100% humanos. La concentración de fibrinógeno en estos selladores de fibrina por lo general es cercana a 20g/L, y la formación del coágulo de fibrina, al mezclarse con la trombina en concentraciones cercanas a 50 UI/mL, generalmente tarda 2-10 segundos [24, 25]. La solidez del coágulo, si bien marcadamente menor a la de los selladores de fibrina industriales, parece ser suficiente para satisfacer muchas aplicaciones clínicas.

Estudios experimentales recientes han demostrado que la adición de hormona del crecimiento podría ejercer un efecto sinérgico para incrementar las propiedades curativas del sellador de fibrina en casos de anastomosis [26].

Seguridad viral

Los selladores de fibrina elaborados por bancos de sangre a partir de donaciones de plasma homólogas conllevan el riesgo potencial de contagio de enfermedades transmisibles por transfusiones. No obstante, los riesgos de infección están limitados por el hecho de que estos productos no se elaboran a partir de lotes de donaciones de plasma. Por lo tanto, en esta etapa la seguridad se basa en la selección adecuada de donantes y pruebas de detección viral a las donaciones. Con las normas de selección y pruebas que actualmente se realizan en países desarrollados, el riesgo de infección viral por patógenos reconocidos y para los que se realizan pruebas de detección a las donaciones individuales de plasma es muy bajo. No obstante, infecciones nuevas tales como las causadas por el virus del Nilo o el síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés) confirman que es necesaria una vigilancia constante (para productos provenientes tanto de lotes como de donaciones individuales).

A diferencia del sellador de fibrina industrial, el sellador de fibrina elaborado por bancos de sangre por lo general no es sometido a un proceso de inactivación viral y por lo tanto conlleva el riesgo potencial de transmisión de patógenos que no han sido sometidos a pruebas de detección. Sin embargo, es concebible que el desarrollo de métodos de reducción de patógenos aplicado a las donaciones de plasma individuales [26-29] o a lotes mínimos de plasma [27-30] haga posible la producción de selladores de fibrina a partir de donaciones de plasma inactivadas viralmente. No obstante, será necesario lograr una recuperación aceptable de fibrinógeno coagulante (y eventualmente de trombina) durante dicho tratamiento de reducción viral, característica que actualmente no ha podido garantizarse con la mayoría de los métodos [31-35]. Los métodos de reducción viral para unidades de plasma de un solo donante ya aprobados en algunos países o descritos en la literatura incluyen azul de metileno/iluminación [36], tratamiento con psoralén/rayos ultravioleta A [37], riboflavina/rayos ultravioleta [29], nanofiltración [38], e

irradiación gamma [39]. No obstante, algunos de estos métodos provocan una pérdida de 20 a 30% de fibrinógeno coagulable.

El fibrinógeno derivado de lotes mínimos de crioprecipitado tratado con solvente-detergente también ha sido utilizado y puede mejorar la seguridad de los selladores de fibrina [40].

Hasta la fecha, hay información muy limitada sobre la posibilidad de aplicar estas técnicas a la producción de selladores de fibrina elaborados con componentes de un sólo donante.

Trombina humana y trombina bovina

Conforme crece el interés clínico, la atención también se ha centrado en los riesgos potenciales relacionados con el uso de trombina bovina, como activador de fibrina y plaquetas, tanto con sellador de fibrina como con gel de plaquetas elaborados a partir de una sola donación [41]. Se han identificado tres riesgos. Uno es el desarrollo de anticuerpos contra el factor V bovino cuando el producto se utiliza por primera vez, los cuales podrían tener una reacción cruzada con el factor V propio del paciente y causar, cuando el producto vuelva a utilizarse en el mismo paciente, episodios hemorrágicos potencialmente graves [42-46] (aunque también se han identificado otras causas para el desarrollo de inhibidores contra el factor V [45]). El segundo es el riesgo teórico de transmisión de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv) [47] o de otros agentes zoonóticos de origen bovino. Por último, las preparaciones de trombina humana por lo general han demostrado mayor pureza que los productos bovinos y, por ende, inducen efectos secundarios menos graves cuando se inyectan de manera experimental [48]. Por tanto, el uso de trombina proveniente de un sólo donador, en lugar de productos de origen bovino, parece ser una tendencia lógica para el futuro uso clínico de selladores de fibrina y gel de plaquetas preparados por bancos de sangre.

Gel de plaquetas

Definición y propiedades

El gel de plaquetas puede ser útil para el cuidado de la hemofilia, pero su uso clínico en estos pacientes todavía es limitado. Este material biológico de reciente introducción se obtiene

combinando una fracción sanguínea rica en plaquetas, como concentrado de plaquetas o plasma rico en plaquetas, con trombina calcificada [49-51]. Esto produce la misma reacción fisiológica del sellador de fibrina y provoca la formación de un material biológico suave, parecido al gel. Además, la activación de las plaquetas por la trombina provoca la liberación de varios factores de crecimiento de los gránulos de las plaquetas [51].

Modo de preparación

A diferencia del sellador de fibrina, el gel de plaquetas se produce usando exclusivamente concentrados de plaquetas homólogos o autólogos, de un solo donante, y no de lotes de plaquetas. El concentrado de plaquetas puede obtenerse de un banco de sangre y es producido mediante centrifugación estándar de sangre entera o por aféresis de plaquetas [52]. En el caso de pacientes que no padecen trastornos de la coagulación, una pequeña cantidad de su sangre (50 mL) puede recolectarse antes de una intervención clínica y procesarse con dispositivos especiales para aislar una fracción rica en plaquetas. Las fracciones de plaquetas se mezclan luego con trombina, antes de la aplicación clínica. En un lapso de 5-20 segundos, la mezcla provoca la formación de una sustancia parecida a la gelatina que contiene factores promotores del crecimiento celular derivados de las plaquetas [51]. El uso terapéutico del gel autólogo de plaquetas-leucocitos constituye un método relativamente nuevo, similar al gel de plaquetas, que podría estimular y acelerar la cicatrización de huesos y tejidos blandos gracias a la liberación de factores de crecimiento de plaquetas [53].

Dado que los concentrados de plaquetas contienen menos fibrinógeno que el concentrado de fibrinógeno usado en el sellador de fibrina, la solidez del gel resultante es considerablemente menor y el producto no puede usarse de forma igualmente eficaz para detener una hemorragia. Es posible premezclar la fracción sanguínea rica en plaquetas con crioprecipitado, el cual, al mezclarse con trombina, genera un producto a menudo conocido como "goma de plaquetas" o "goma de plaquetas-crio", con mejores propiedades adhesivas y mayor resistencia a los fluidos corporales que el gel de plaquetas [54].

Seguridad

Como en el caso del sellador de fibrina elaborado a partir de una sola donación homóloga, la seguridad viral del gel de plaquetas homólogo se basa en los procedimientos adecuados de selección de donantes y detección aplicados a los concentrados de plaquetas. Los métodos de inactivación viral que se aplican al concentrado de plaquetas de un solo donante, usando psoralén/ rayos ultravioletas A [30] o riboflavina/iluminación [55], también están en desarrollo y podrían usarse para la producción de gel de plaquetas, siempre que la liberación de factores de crecimiento y la capacidad para formar el gel de fibrina no se alteren con el tratamiento.

Por los motivos antes expuestos, el uso de trombina humana de un solo donante también parece ser una tendencia futura para este tipo de material biológico [41]. Se ha descubierto que el uso de trombina humana de un solo donante, obtenida por activación del plasma, induce la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) y de factor de crecimiento transformador beta (FTC- β) de las plaquetas humanas en concentraciones al menos igualmente elevadas que las cuantificadas cuando se usa trombina bovina [24].

Propiedades fisiológicas

La activación de plaquetas inducida por trombina libera FCDP, FCT- β , factor de crecimiento epidérmico (FCE) y factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) que se cree quedan secuestrados y concentrados en el gel. El FCDP desempeña un papel en la regeneración periodontal y el FCT- β tiene un efecto sumamente potente sobre las células relacionadas con la estructura ósea [56]. Debido a la composición de gel rico en fibrina y a la presencia de estos factores de crecimiento, el gel de plaquetas permite el modelado de material para injertos, garantiza su ubicación segura en defectos tisulares y fomenta la migración celular, la invasión vascular y la cicatrización de heridas [56-59].

En la actualidad, los geles de plaquetas se usan cada vez con más frecuencia en cirugía oral y maxilofacial [50], así como en cirugía ortopédica y reconstructiva [49]. Es probable que, usados junto con selladores de fibrina, los geles de plaquetas pudieran aportar beneficios

particulares a los pacientes con hemofilia. Sin embargo, los efectos clínicos de los geles de plaquetas siguen estando poco documentados. Se requieren estudios clínicos controlados que ofrezcan pruebas objetivas de los beneficios clínicos que aducen. Dado que las concentraciones tanto de plaquetas como de leucocitos pueden incidir en el contenido de factor de crecimiento [60], así como en la concentración y estabilidad de la trombina, deben fomentarse métodos estandarizados para la producción de concentrado de plaquetas. La concentración de importantes factores de crecimiento de las plaquetas aplicada a tejidos debería determinarse y uniformizarse a fin de garantizar la repetición de los resultados en un entorno clínico.

Modo de aplicación de selladores de fibrina y geles de plaquetas

Los dos componentes de los selladores de fibrina (o geles de plaquetas) pueden aplicarse de manera secuencial o simultánea, usando un sistema de jeringas dobles que dosifica los dos componentes (similar a la dosificación de los pegamentos epóxicos utilizados en reparaciones caseras) [61]. Fibrinógeno y trombina son lanzados fuera de sus respectivos canales mediante presión digital y mezclados externamente, en la punta de la cánula o en una cámara de mezclado al interior de una cabeza con cánula de doble administración. Para la administración endoscópica con endoscopios gastrointestinales del tracto superior (en casos de hemorragias de várices esofágicas) o con dispositivos broncoscópicos o laparoscópicos se usan tubos de teflón más largos, sencillos o dobles [62]. En el caso del sellador de fibrina, la aplicación local produce una red de fibra de fibrina, mientras que la aplicación en aerosol permite la formación de una densa capa de fibrina que puede ser útil para la hemostasia de superficies hemorrágicas más grandes. Para este fin, se requiere una conexión por separado a un compresor con el objeto de rociar los componentes del sellador de fibrina sobre la superficie deseada, utilizando una cabeza multilumen. También se han propuesto una bomba aerosol de canal doble, más sencilla (similar a los atomizadores de perfume), y un propulsor de gas. Los diversos aplicadores se presentan en un amplio estudio analítico [61].

El material biológico hemoderivado también puede premezclarse (por ejemplo, con antibióticos, fragmentos óseos) para la ulterior aplicación del sellador en caries. El gel de plaquetas es a menudo premezclado con injertos óseos o material de moldeado antes de su aplicación clínica. En algunos países también están disponibles productos adhesivos formados por capas alternas de colágeno y fibrinógeno, liofilizadas como un compuesto, para usarse como vendajes quirúrgicos. Otras áreas de innovación incluyen espumas expansibles y polvos en aerosol que pueden permitir a las personas con hemofilia un rápido control de hemorragias traumáticas antes del tratamiento hospitalario [5]. También se ha considerado el uso potencial del sellador de fibrina en forma de vendaje para pacientes con traumatismos [3].

Uso clínico de los selladores de fibrina

El sellador de fibrina se ha utilizado en pacientes con hemofilia A y B, enfermedad von Willebrand, deficiencia de factor XI [5, 63, 64] y otros trastornos de la coagulación [65]. En pacientes con hemofilia, los selladores de fibrina se han utilizado ampliamente y con éxito para realizar extracciones dentales, cirugías ortopédicas y no ortopédicas y para la circuncisión. Se ha demostrado que esto reduce la necesidad de terapia de reemplazo por vía intravenosa [66]. No obstante, todavía hay relativamente pocos estudios bien controlados sobre la eficacia clínica de los selladores de fibrina en pacientes con trastornos de la coagulación [67], en parte debido a la dificultad para definir criterios de valoración clínicos válidos y cuantificables. En pacientes sin trastornos de la coagulación, los criterios de valoración pueden incluir mejoras en la hemostasia cuando se utilizan selladores de fibrina en comparación con un placebo o un procedimiento considerado "norma de cuidado". En pacientes con trastornos de la coagulación, una reducción en la necesidad de terapia de reemplazo con concentrado de factor podría ser considerada un resultado clínico válido [3]. Tanto la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), como la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMEA) han publicado directivas respecto a las pruebas

clínicas en las que se utilizan selladores de fibrina [68, 69].

Extracciones dentales y cirugía oral

El sellador de fibrina se usa para lograr hemostasia local después de extracciones dentales en pacientes con hemofilia. El uso de sellador de fibrina en 118 extracciones dentales en pacientes con hemofilia A ó B, o enfermedad von Willebrand severa demuestra los beneficios relacionados con la disminución de la pérdida de sangre [70, 71]. Aparentemente disminuyó la necesidad de terapia de reemplazo sistemática y la gravedad de la hemorragia secundaria. Sin embargo, queda por definir la optimización del método de aplicación [70, 71].

Los selladores de fibrina preparados a escala local son ampliamente utilizados en la actualidad, y en Tailandia ha demostrado su utilidad en cirugías dentales. Se observaron buenos efectos hemostáticos, adhesivos y selladores locales en 43 pacientes con trastornos de la coagulación, incluyendo hemofilia. Sólo en 3 casos (7%) se necesitaron hemocomponentes, en comparación con el total de 50 del grupo de control, que no recibieron selladores de fibrina (100%). Se descubrió que el sellador de fibrina minimiza el consumo de hemoderivados, disminuye la carga de trabajo médico, reduce los costos médicos e incrementa la conveniencia y satisfacción de los pacientes [72]. El valor del sellador de fibrina aparentemente aumenta en casos de niños con inhibidores de factores de coagulación. Se demostró que el uso de sellador de fibrina es menos costoso que la terapia de reemplazo y especialmente valioso en el tratamiento de niños con hemofilia tipo A con anticuerpos contra el factor VIII [73].

La combinación de selladores de fibrina con enjuagues bucales de ácido tranexámico ayuda a reducir la elevada actividad fibrinolítica de la saliva y a mejorar los resultados en pacientes graves. En un estudio de 80 pacientes con varios tipos de trastornos de la coagulación, quienes fueron sometidos a 135 extracciones sin terapia de reemplazo preventiva, la hemostasia local se logró usando únicamente selladores de fibrina. Nueve de 12 pacientes con hemofilia severa presentaron hemorragias secundarias, pero cuando se usaron enjuagues de ácido tranexámico tipo chasquear y tragar antes y después de las extracciones dentales y la

concentración de aprotinina antifibrinolítica se incrementó, sólo 3 de 25 pacientes con hemofilia presentaron hemorragias secundarias [74].

El sellador de fibrina también resultó provechoso para la reparación de defectos óseos adyacentes a implantes dentales de titanio [75].

Aunque se necesitan estudios aleatorios controlados más amplios respecto al uso de preparaciones de selladores de fibrina en el contexto de cirugías dentales en pacientes con hemofilia, la información existente apoya su uso como una buena herramienta hemostática.

Operaciones ortopédicas

El sellador de fibrina es reconocido por ser una excelente herramienta para cirugías ortopédicas y traumatológicas [76, 77]. El efecto positivo de algunos selladores de fibrina en la cicatrización de las heridas se ha comprobado de manera definitiva y también se ha demostrado que presenta propiedades osteoconductoras. Los selladores de fibrina pueden aplicarse en combinación con materiales para implantes (fosfato tricálcico más hueso y gelatina, así como matriz ósea desmineralizada) a fin de facilitar la aplicación y el control de morfología ósea [78]. El sellador de fibrina no sólo facilita la hemostasia, sino que permite la fijación tisular, mejora la plasticidad del material granular de implante y estimula el crecimiento de fibroblastos. Los resultados clínicos son particularmente convincentes en pacientes con hemofilia.

En una serie consecutiva de 16 pacientes con hemofilia se realizaron 21 reemplazos totales de rodilla por artropatía hemofílica, con terapia de reemplazo de factor VIII suministrada por infusión continua y usando goma de fibrina para facilitar la hemostasia. La evaluación de seguimiento realizada entre 2 y 10 años después de la operación (media de 5.6 años) demostró marcadores satisfactorios para la rodilla y una mejoría duradera en la calidad de vida [79]. El sellador de fibrina también se ha usado en correcciones articulares [72].

Circuncisión

La integración social y cultural de niños con hemofilia es uno de los fundamentos más importantes de la terapia moderna para la hemofilia. La circuncisión constituye un

importante rito para árabes y judíos, pero también un importante problema social para el paciente con hemofilia y su familia [80]. La circuncisión puede ser mortal en pacientes con hemofilia a menos que se realice bajo una cubierta de tratamiento con el factor de coagulación faltante.

En un estudio de 11 pacientes con hemofilia (10 con hemofilia A, uno con hemofilia B, con rangos de edad entre 6 y 14 años), se realizó la circuncisión usando goma de fibrina como agente hemostático local a fin de reducir la duración e intensidad de la terapia de reemplazo de factor. Ninguno de los pacientes presentó hemorragias considerables o complicaciones. Los costos totales se redujeron considerablemente en comparación con pacientes que sólo recibieron terapia de reemplazo de factor. El sellador de fibrina limitó la necesidad de terapia de reemplazo de factor después de la circuncisión y redujo el alto costo del tratamiento [81]. Actualmente el sellador de fibrina es ampliamente usado durante la circuncisión de pacientes con hemofilia, y diversos estudios han confirmado que su uso es eficaz, seguro y más económico que la infusión de concentrado de factor [70]. En la mayoría de los casos se evita la necesidad de aplicar terapia de reemplazo sistemática y, en los casos que lo requieran, las dosis de productos de factor VIII ó factor IX que necesitan inyectarse son menores. El sellador de fibrina también se ha utilizado en varios procedimientos urológicos [82].

Traumatología

En traumatología se ha descrito el uso de sellador de fibrina para sellar hemorragias difusas en músculos o hematomas localizados, en combinación con suficiente terapia de reemplazo de factor de coagulación, efectuada inmediatamente después del traumatismo y prolongada durante el periodo de cicatrización de heridas y movilización [83]. El sellador de fibrina demostró ser una herramienta notable para sellar y fomentar la cicatrización de traumatismos intrabdominales y resecciones hepáticas [84], así como cirugías hepatobiliares [85]. También se ha utilizado con éxito en quemaduras [86], pero la verdadera superioridad del sellador de fibrina en comparación con la sutura convencional se aprecia en traumatismos que afectan a nervios

periféricos y troncales nerviosas [87], así como en la reconstrucción plástica [25, 54].

Conclusión

Los productos selladores de fibrina, tanto los comerciales como los elaborados por bancos de sangre a escala local, han demostrado ser seguros y provechosos para el cuidado de la hemofilia, particularmente en cirugía dental, cirugía ortopédica y circuncisión. Proporcionan un control de hemorragias preservador de la vida, reducen la complementación con factor de coagulación y permiten cierta reducción de los costos médicos. Es de esperarse que el papel de las gomas de fibrina, y posiblemente de los geles de plaquetas, seguirá ampliándose a nuevas áreas en el campo terapéutico de la hemofilia.

Debería dedicarse atención especial a las técnicas de aplicación, incluidos los dispositivos usados para la administración de estos productos, ya que podrían incidir de manera importante en el resultado clínico. También deberían diseñarse más estudios clínicos controlados a fin de establecer los beneficios clínicos del gel de plaquetas, particularmente en relación con la concentración de los factores de crecimiento de plaquetas presentes en el material biológico. 🌐

Referencias

- Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999; 5(6):392-6.
- Radosevich M, Goubran HA, Burnouf T. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang* 1997; 72(3):133-43.
- Jackson MR, MacPhee MJ, Drohan WN, Alving BM. Fibrin sealant: current and potential clinical applications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(8):737-46.
- Martinowitz U, Saltz R. Fibrin sealant. *Curr Opin Hematol* 1996; 3(5):395-402.
- Tock B, Drohan W, Hess J, Pusateri A, Holcomb J, MacPhee M. Haemophilia and advanced fibrin sealant technologies. *Haemophilia* 1998; 4(4):449-55.
- Burnouf-Radosevich M, Burnouf T, Huart JJ. Biochemical and physical properties of a solvent-detergent-treated fibrin glue. *Vox Sang* 1990; 58(2):77-84.
- Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev* 2000; 14(2):94-110.
- Hilfenhaus J, Weidmann E. Fibrin glue safety: inactivation of potential viral contaminants by pasteurization of the human plasma components. *Arzneimittelforschung* 1985; 35(11):1617-9.
- Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003; 9(1):24-37.
- Hino M, Ishiko O, Honda KI, Yamane T, Ohta K, Takubo T, Tatsumi N. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol* 2000; 108(1):194-5.
- Honda K, Ishiko O, Tsujimura A, Hino M, Hirai K, Itoh F, Tanaka T, Ogita S. Neutropenia accompanying parvovirus B19 infection after gynecologic surgery. *Acta Haematol* 2000; 103(4):186-90.
- Kawamura M, Sawafuji M, Watanabe M, Horinouchi H, Kobayashi K. Frequency of transmission of human parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(4):1098-100.
- Kheirabadi BS, Pearson R, Tuthill D, Rudnicka K, Holcomb JB, Drohan W, MacPhee MJ. Comparative study of the hemostatic efficacy of a new human fibrin sealant: is an antifibrinolytic agent necessary? *J Trauma* 2002; 52(6):1107-15.
- Vankemmel O, de La Taille A, Burnouf T, Rigot JM, Duchene F, Mazeman E. Evaluation of a fibrin sealant free of bovine-derived components in an experimental vas anastomosis study. *Urol Int* 2000; 65(4):196-9.
- Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, Rudolf Hopf, Sigismund Huck, Werner Sieghart, and Heinz Redl. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric

- acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301(1):168-73.
16. Gammon RR, Avery N, Mintz PD. Fibrin sealant: an evaluation of methods of production and the role of the blood bank. *J Long Term Eff Med Implants* 1998; 8(2):103-16.
 17. Silver FH, Wang MC, Pins GD. Preparation of fibrin glue: a study of chemical and physical methods. *J Appl Biomater* 1995; 6(3):175-83.
 18. Park MS, Cha CI. Biochemical aspects of autologous fibrin glue derived from ammonium sulfate precipitation. *Laryngoscope* 1993; 103(2):193-6.
 19. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive: factors influencing bonding power. *Laryngoscope* 1988; 98(7):731-3.
 20. Weis-Fogh US. Fibrinogen prepared from small blood samples for autologous use in a tissue adhesive system. *Eur Surg Res* 1988; 20(5-6):381-9.
 21. Siedentop KH, Park JJ, Sanchez B. An autologous fibrin tissue adhesive with greater bonding power. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(7):769-72.
 22. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive. *Laryngoscope* 1985; 95(9 Pt 1):1074-6.
 23. Ortel TL, Mercer MC, Thames EH, Moore KD, Lawson JH. Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. *Ann Surg* 2001; 233(1):88-96.
 24. Su CY, Chiang CC, Lai WF, Lin KW, Burnouf T. Platelet-derived growth factor-AB and transforming growth factor-beta1 in platelet gels activated by single-donor human thrombin. *Transfusion* 2004; 44(6):945.
 25. Thorn JJ, Sorensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(1):95-100.
 26. Li Y, Bao Y, Jiang T, Tan L, Liu F, Li J. Combination of fibrin glue with growth hormone augments healing of incomplete intestinal anastomoses in a rat model of intra-abdominal sepsis: a dynamic study. *J Invest Surg.* 2007; 20(5):301-6.
 27. Wagner SJ. Virus inactivation in blood components by photoactive phenothiazine dyes. *Transfus Med Rev* 2002; 16(1):61-6.
 28. Pamphilon D. Viral inactivation of fresh frozen plasma. *Br J Haematol* 2000; 109(4):680-93.
 29. Corbin F, 3rd. Pathogen inactivation of blood components: current status and introduction of an approach using riboflavin as a photosensitizer. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 2):253-7.
 30. Wollowitz S. Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 2001; 38(4 Suppl 11):4-11.
 31. Aznar JA, Montoro JM, Cid AR, Bonanad S, Hurtado C, Soler MA, De Miguel A. Clotting factors in cryoprecipitate and cryosupernatant prepared from MB-treated fresh plasma. *Transfusion* 2000; 40(4):493.
 32. Hornsey VS, Krailadsiri P, MacDonald S, Seghatchian J, Williamson LM, Prowse CV. Coagulation factor content of cryoprecipitate prepared from methylene blue plus light virus-inactivated plasma. *Br J Haematol* 2000; 109(3):665-70.
 33. Hornsey VS, Drummond O, Young D, Docherty A, Prowse CV. A potentially improved approach to methylene blue virus inactivation of plasma: the Maco Pharma Maco-Tronic system. *Transfus Med* 2001; 11(1):31-6.
 34. Seghatchian J, Krailadsiri P. What's happening? The quality of methylene blue treated FFP and cryo. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25(3):227-31.
 35. Zeiler T, Riess H, Wittmann G, Hintz G, Zimmermann R, Müller C, Heuft HG, Huhn D. The effect of methylene blue phototreatment on plasma proteins and in vitro coagulation capability of single-donor fresh-frozen plasma. *Transfusion* 1994; 34(8):685-9.
 36. Lambrecht B, Mohr H, Knuver-Hopf J, Schmitt H. Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes

- in combination with visible light. *Vox Sang* 1991; 60(4):207-13.
37. Pinkoski L, Smyers J, Corash L, Ramies D, Wieseahn G. Pathogen inactivation of plasma using Helinx technology conserves the activity of coagulation, anticoagulation and fibrinolytic proteins. Abstract presented at the annual meeting of the American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 7-11, 2001. Abstract 2266.
 38. Burnouf T, Radosevich M, El-Ekiaby M, Satoh S, Sato T, Amin SN, Savidge GF, Goubran HA. Nanofiltration of single plasma donations: feasibility study. *Vox Sang* 2003; 84(2):111-9.
 39. Miekka SI, Forng RY, Rohwer RG, MacAuley C, Stafford RE, Flack SL, MacPhee M, Kent RS, Drohan WN. Inactivation of viral and prion pathogens by gamma-irradiation under conditions that maintain the integrity of human albumin. *Vox Sang* 2003; 84(1):36-44.
 40. Burnouf T, Goubran HA, Radosevich M, Sayed MA, Gorgy G, El-Ekiaby M. A minipool process for solvent-detergent treatment of cryoprecipitate at blood centres using a disposable bag system. *Vox Sang* 2006; 91(1):56-62.
 41. Landesberg R, Moses M, Karpatkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56(9):1116-7.
 42. Berruyer M, Amiral J, Ffrench P, Belleville J, Bastien O, Clerc J, Kassir A, Estanove S, Dechavanne M. Immunization by bovine thrombin used with fibrin glue during cardiovascular operations. Development of thrombin and factor V inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(5):892-7.
 43. Banninger H, Hardegger T, Tobler A, Barth A, Schüpbach P, Reinhart W, Lämmle B, Furlan M. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. *Br J Haematol* 1993; 85(3):528-32.
 44. Israels SJ, Israels ED. Development of antibodies to bovine and human factor V in two children after exposure to topical bovine thrombin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16(3):249-54.
 45. Leroy-Matheron C, Mallat A, Duvoux C, Métreau JM, Cherqui D, Dhumeaux D, Gouault-Heilmann M. Inhibitor against coagulation factor V after liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68(7):1054-6.
 46. Zehnder JL, Leung LL. Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood* 1990; 76(10):2011-6.
 47. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389(6650):498-501.
 48. Pusateri AE, Holcomb JB, Bhattacharyya SN, Harris RA, Gomez RR, MacPhee MJ, Enriquez JI, Delgado AV, Charles NC, Hess JR. Different hypotensive responses to intravenous bovine and human thrombin preparations in swine. *J Trauma* 2001; 50(1):83-90.
 49. Green DM, Klink B. Platelet gel as an intraoperatively procured platelet-based alternative to fibrin glue. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(4):1161-2.
 50. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(11):1294-9.
 51. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004; 91(1):4-15.
 52. O'Neill EM, Zalewski WM, Eaton LJ, Popovsky MA, Pivacek LE, Ragno G, Valeri CR. Autologous platelet-rich plasma isolated using the Haemonetics Cell Saver 5 and Haemonetics MCS+ for the preparation of platelet gel. *Vox Sang* 2001; 81(3):172-5.
 53. Everts PA, Jakimowicz JJ, van Beek M, Schönberger JP, Devilee RJ, Overdeest EP, Knape JT, van Zundert A. Reviewing the structural features of autologous platelet-leukocyte gel and suggestions for use in surgery. *Eur Surg Res* 2007; 39(4):199-207.

54. Valbonesi M, Giannini G, Migliori F, Dalla Costa R, Galli A. The role of autologous fibrin-platelet glue in plastic surgery: a preliminary report. *Int J Artif Organs* 2002; 25(4):334-8.
55. Goodrich RP. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl 2):211-5.
56. de Obarrio JJ, Arauz-Dutari JL, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology--case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20(5):486-97.
57. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6):638-46.
58. Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44(7):1013-8.
59. Rozman P, **Bolta Z**. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16(4):156-65.
60. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(3):357-62.
61. Marx G. Evolution of fibrin glue applicators. *Transfus Med Rev* 2003; 17(4):287-98.
62. Naga MI, Goubran HA, Said M, Burnouf-Radosevich M, Burnouf T, Huart JJ. A comparison between endoscopic injection of bleeding esophageal varices using ethanolamine oleate and fibrin glue sealant in patients with bilharzial liver fibrosis. *Endoscopy* 1999; 31(5):405.
63. Bolton-Maggs PH. The management of factor XI deficiency. *Haemophilia* 1998; 4(4):683-8.
64. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* 2000; 6 Suppl 1:100-9.
65. Martinowitz U, Varon D, Heim M. The role of fibrin tissue adhesives in surgery of haemophilia patients. *Haemophilia* 1998; 4(4):443-8.
66. Villar A, Jimenez-Yuste V, Quintana M, Hernandez-Navarro F. The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents. *Haemophilia* 2002; 8(3):189-93.
67. Martinowitz U, Spotnitz WD. Fibrin tissue adhesives. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):661-6.
68. Guidance for industry: Efficacy studies to support marketing of fibrin sealant products manufactured for clinical use, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CBER, May 1999.
69. Note for Guidance on the clinical investigation of plasma derived fibrin sealants products, CPMP/BPWG/1089/00, June 2003
70. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995; 74(1):486-92.
71. Martinowitz U, Schulman S, Horoszowski H, Heim M. Role of fibrin sealants in surgical procedures on patients with hemostatic disorders. *Clin Orthop* 1996; 328: 65-75.
72. Isarangkura P, Chiewsilp P, Chuansumrit A, Suwannuraks M, Keorochana S, Attanawanich S, Tardtong P, Martinowitz U, Horoszowski H. Low cost locally prepared fibrin glue for clinical applications: reported of 145 cases. Committee of Bangkok International Hemophilia Training Center. *J Med Assoc Thai* 1999; 82(Suppl 1):S49-56.
73. Gazda H, Grabowska A. [Topical treatment of oral bleeding in children with clotting disturbances]. *Wiad Lek* 1993; 46(3-4):111-5.
74. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(3):280-2.

75. You TM, Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY, Lee HJ, Li J. Platelet-enriched fibrin glue and platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007; 22(3):417-22)
76. Schlag G, Redl H. Fibrin sealant in orthopedic surgery. *Clin Orthop* 1988; 227(269-85).
77. Pursifull NF, Morey AF. Tissue glues and nonsuturing techniques. *Curr Opin Urol*. 2007; 17(6):396-401.
78. Lasa, CI Jr, "Fibrin Sealant: A Versatile Delivery Vehicle For Drugs And Biologics." In *Current Trends in Surgical Tissue Adhesives*. R. Saltz and D. Sierra, Eds. Lancaster, Pennsylvania: Technomic Publishing Co., Inc., 1995.
79. Cohen I, Heim M, Martinowitz U, Checkick A. Orthopaedic outcome of total knee replacement in haemophilia A. *Haemophilia* 2000; 6(2):104-9.
80. Kavakli K, Kurugol Z, Goksen D, Nisli G. Should hemophiliac patients be circumcised? *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(2):149-53.
81. Martinowitz U, Varon D, Jonas P, Bar-Maor A, Brenner B, Leibovitch I, Heim M. Circumcision in hemophilia: the use of fibrin glue for local hemostasis. *J Urol* 1992; 148(3):855-7.
82. Hong YM, Loughlin KR. The use of hemostatic agents and sealants in urology. *J Urol*. 2006; 176(6 Pt 1):2367-74.
83. Kohler A, Platz A, Meili E, Friedl HP, Trentz O. [Management of the compartment syndrome in hemophilic patients]. *Z Unfallchir Versicherungsmed* 1993; 86(3):159-63.
84. Demirel AH, Basar OT, Ongoren AU, Bayram E, Kisakurek M. Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(1): 81-4.
85. Erdogan D, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Prevention of biliary leakage after partial liver resection using topical hemostatic agents. *Dig Surg*. 2007; 24(4):294-9.
86. Foster K. The use of fibrin sealant in burn operations. *Surgery*. 2007; 142(4 Suppl):S50-4.
87. Huang MC, Chang PT, Tsai MJ, Kuo HS, Kuo WC, Lee MJ et al. . Sensory and motor recovery after repairing transected cervical roots. *Surg Neurol*. 2007; 68(Suppl 1):S17-24.



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: (514) 875-7944 Fax: (514) 875-8916
www.wfh.org