

Cirugía y Cirujanos

Volumen **73**
Volume

Número **5**
Number

Septiembre-Octubre **2005**
September-October

Artículo:

Reducción del drenaje linfático
posterior a mastectomía radical
modificada con la aplicación de gel de
fibrina

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Reducción del drenaje linfático posterior a mastectomía radical modificada con la aplicación de gel de fibrina

M. en C. José Luis Segura-Castillo,* Dr. Óscar Estrada-Rivera,** Dr. Juan Manuel Castro-Cervantes,** M. en C. Ana Olivia Cortés-Flores,* Dra. Gabriela Abigail Velázquez-Ramírez,* Acad. M. en C. Alejandro González-Ojeda*

Resumen

Objetivo: investigar la efectividad del gel de fibrina para reducir la producción de líquido hematólinfático después de mastectomía radical modificada en mujeres con cáncer de mama.

Material y métodos: de 45 mujeres tratadas quirúrgicamente, 22 fueron asignadas al azar a recibir 10 ml del gel de fibrina al final de la resección mamaria más drenes a succión cerrada, y 23 a sólo el sistema de drenes como grupo control. Las variables de respuesta fueron la cantidad de líquido colectado en el sistema de drenaje cada 24 horas. Los drenes fueron extraídos hasta que se obtuvo un gasto de 50 ml por día. También se investigaron la formación de seromas y complicaciones del colgajo.

Resultados: el promedio de la edad fue de 48.36 ± 8.9 para el grupo de estudio y de 52.87 ± 9.74 años para el control ($p = 0.11$); el índice de masa corporal osciló entre 22 y 35, 28.1 ± 2.7 versus 29.22 ± 4 ($p = 0.27$). En el grupo de estudio observamos reducción en el líquido drenado desde el primer día (174.55 ± 64.69 versus 281.22 ± 116.91 ; $p = 0.001$). La correlación entre el índice de masa corporal y el área quirúrgica expuesta también fue estadísticamente significativa ($p < 0.002$), así como el día de extracción de los drenes ($p < 0.05$). La incidencia de seromas fue de 9 % en el grupo de estudio y 34.78 % en el control ($p < 0.05$).

Conclusiones: el gel de fibrina aplicado localmente en el lecho quirúrgico, debajo del colgajo y la axila, redujo significativamente la cantidad y duración del líquido linfático producido después de la mastectomía radical modificada con disección axilar. También observamos reducción significativa en la incidencia de seromas.

Palabras clave: gel de fibrina, mastectomía radical modificada, drenaje de líquido.

Summary

Objective: Our objective was to investigate the effectiveness of fibrin glue to reduce hemato-lymphatic fluid production after modified radical mastectomy (MRM) in women with breast cancer.

Material and methods: A total of 43 women treated surgically were randomly assigned to receive 10 ml of fibrin glue at the end of the breast resection plus closed suction drains ($n = 22$), or drain system only as a control group ($n = 23$). Outcome variables were fluid collected in the drainage system measured each 24 h. Drains were removed until a 50 ml output per day was obtained. Seroma formation and flap complications were also investigated.

Results: The average age was 48.36 ± 8.9 years for the study group and 52.87 ± 9.74 years for the control group ($p = 0.11$). Body mass index (BMI) ranged between 22 and 35 kg/m^2 , 28.1 ± 2.7 vs. 29.22 ± 4.0 kg/m^2 ($p = 0.27$). A reduction of the fluid drained was observed from the first postoperative day in the study group in contrast with the control (174.55 ± 64.69 vs. 281.22 ± 116.91 ; $p = 0.001$). A correlation between the BMI and the exposed surgical area was also statistically significant ($p < 0.002$), as well as the day the drains were extracted ($p < 0.05$). The incidence of seroma formation was 9% in the study group and 34.78% in the control, a statistically significant finding ($p > 0.57$).

Conclusions: Fibrin glue locally applied to the surgical wound under the flap and axilla significantly reduced the amount and duration of lymphatic fluid produced after MRM with axillary dissection. Also, a significant reduction in the incidence of seromas was observed.

Key words: Fibrin glue, modified radical mastectomy, fluid drainage.

* Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

** Hospital de Ginecoobstetricia y Hospital de Especialidades.

Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

Solicitud de sobretiros:

Acad. M. en C. Alejandro González-Ojeda,

José Enrique Rodo 2558, Col. Prados Providencia, 44670 Guadalajara, Jalisco.

Tel: (33) 3848 5413.

E-mail: avygail5@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 27-10-2004

Aceptado para publicación: 14-03-2005

Introducción

La mastectomía radical modificada con vaciamiento de ganglios linfáticos axilares constituye la piedra angular del tratamiento del cáncer de mama. El procedimiento se asocia con pocas complicaciones, sin embargo, la más común e inmediata es la formación de seromas.¹⁻³

La fisiopatología es multifactorial e involucra una pérdida en la solución de continuidad de vasos linfáticos y sanguíneos, lo que afecta la superficie del tejido blando y el músculo al crear un espacio virtual y favorecer la activación de mediadores de la inflamación.^{4,5} Otros factores de riesgo asociados son la edad avanzada, la obesidad, el tipo y extensión de la mastectomía, la experiencia del cirujano y tipo de drenaje empleado.⁴ Esta complicación además de producir manifestaciones clínicas locales como dolor y tumefacción, puede provocar dehiscencia de la herida quirúrgica y en ocasiones necrosis parcial o total del colgajo con aumento en el riesgo de infección del sitio quirúrgico.^{2,5}

La mayoría de los seromas se trata mediante aspiración por punción repetitiva, en general se requieren tres o cuatro aspiraciones para su resolución, sin embargo, hasta 30 % de éstos persiste por más de seis semanas y algunos requieren drenaje abierto para su tratamiento.^{6,7}

El uso de un agente capaz de ocluir los vasos linfáticos disecados y los vasos sanguíneos lesionados durante el procedimiento quirúrgico, que proporcione una adhesión adecuada entre el colgajo cutáneo y el área cruenta muscular residual y promueva la cicatrización, representa una herramienta útil para la reducción del drenaje linfático y prevención de los seromas.⁸

El gel de fibrina, compuesto de trombina y fibrinógeno humano, es un adhesivo que además de cumplir con estas características es biodegradable, ayuda a reducir el exudado al sellar capilares sanguíneo y linfáticos, además, favorece el proceso de la cicatrización.⁸⁻¹¹ No obstante, los resultados disponibles no son del todo convincentes ya que existen en contra evidencias que no apoyan o desacreditan la utilidad de los adhesivos biológicos, con y sin sistemas de drenaje, para tratar de reducir el drenaje serosanguinolento y linfático postmastectomía y la incidencia de seromas.¹¹⁻¹⁷

El propósito del estudio es determinar la utilidad del gel de fibrina en la reducción del drenaje linfático posterior a mastectomía radical modificada con disección axilar ganglionar en mujeres con cáncer de mama.

Material y métodos

Entre marzo de 2003 y junio de 2004 se incluyeron 45 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les realizó mastectomía radical modificada como parte de su tratamiento,

en los departamentos de Oncología y Ginecología Oncológica del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, y que aceptaron participar en el estudio. Se diseñó un ensayo clínico con asignación al azar, ciego simple.

Mediante números aleatorios las pacientes fueron divididas al azar a uno de dos grupos:

- *Grupo 1:* recibió la intervención con gel de fibrina al momento de la mastectomía.
- *Grupo 2:* se le realizó la mastectomía de forma convencional, sin aplicación de gel de fibrina.

Se practicó mastectomía radical modificada o tipo Madden durante la cual se controló el sangrado transoperatorio con electrocauterio y sutura. A cada paciente se le realizó disección y vaciamiento ganglionar de la axila ipsolateral a la mastectomía hasta el nivel III. Al final del procedimiento y una vez concluida la hemostasia, al grupo de intervención se le aplicó el gel de fibrina en forma de spray mediante un sistema de presurización de aire, con una presión de hasta 2 atmósferas, para esparcir sobre el área cruenta muscular, cara interna del colgajo cutáneo y el hueco axilar; se aplicaron 10 ml del producto en cada una de las pacientes. Por último, se colocó una succión cerrada, con un drenaje en la región axilar y otro en la parte anterior del tórax. En las pacientes del grupo control se realizó la mastectomía convencional como se detalló previamente, no se aplicó gel de fibrina y se colocó un sistema de drenaje semejante al grupo de intervención. Los sistemas de drenaje fueron iguales para los dos grupos y de naturaleza plástica.

Durante la convalecencia la movilización del brazo ipsolateral se limitó durante un breve periodo. En el posoperatorio se cuantificó el drenaje cada 24 horas y las pacientes recibieron instrucciones expresas para el cuidado del sistema de drenaje; al momento de su alta hospitalaria se verificó la adecuada posición del sistema. Éste se retiró toda vez que el gasto total del mismo fuese inferior a 50 ml en 24 horas.

Dentro del registro médico de cada paciente se consignaron las siguientes variables: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico histopatológico, etapa clínica, uso de terapia neoadyuvante, duración del uso del drenaje, cantidad de líquido drenado y morbilidad.

El índice de masa corporal, medido como peso en kilogramos dividido por la talla al cuadrado, se empleó a fin de establecer presencia o ausencia de sobrepeso u obesidad de acuerdo a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud.¹⁸ El seroma se definió como una colección de líquido clínicamente identificada por debajo del colgajo cutáneo una vez retirado el sistema de drenaje. Se registró el número de aspiraciones requeridas para la resolución del seroma y la cantidad de drenaje obtenido. La celulitis fue definida como eritema de la herida que mejora con antibióticos; la infección

de la herida requirió apertura de la herida, evacuación del material purulento y curaciones hasta su total resolución. La necrosis del colgajo se definió como la pérdida de todas las capas de la piel, fuera parcial o total y requiriera debridación e injerto para su tratamiento.

Gel de fibrina

La mezcla de fibrinógeno y trombina es una nueva clase de gel de fibrina basado en crioprecipitado de plasma humano obtenido a alta concentración y pureza ($> 95\%$ de trombina), disponible como producto comercial conocido como QuixilTM (distribuido por Biomedical Internacional Supply Ltd. Miami FL. USA). La presentación del gel de fibrina¹⁹ es un estuche con dos reactivos congelados de 5 ml cada uno: un frasco contiene la solución del componente biológico activo (fibrinógeno y ácido tranexámico en una concentración de 100 mg/ml y 92 mg/ml, respectivamente) y el otro, la solución de trombina humana y cloruro de calcio (con concentraciones de 1000 UI/ml y 40 mmol/L, respectivamente).

Ambos componentes se obtienen de una selección controlada de donadores de sangre; los productos reciben un tratamiento de solvente detergente, pasteurización y filtración de virus para adquirir un producto sin riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Este producto ha sido recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (marzo de 2003) y comercializado en Estados Unidos de Norteamérica como Crosseal®.

Aplicación del gel de fibrina

El gel de fibrina se aplicó con un sistema de doble jeringa y una bomba de aire (Pressure Regulator System, distribuida por Omrix Biopharmaceuticals LTD, Belgium).¹⁹ Este aplicador aerosoliza la solución de fibrinógeno y trombina, que resulta en una mezcla uniforme en forma de un vapor fino. Un total de 10 ml de gel de fibrina se distribuyó en la pared anterior del tórax y axila, así como en los colgajos cutáneos. Se realizó cierre cuidadoso para evitar movilidad de los colgajos cutáneos y finalmente se colocó el sistema de drenaje plástico doble cerrado a succión continua para su cuantificación. Una de las ramas del sistema de drenaje se dirigió hacia la axila y el otro hacia la porción medial del lecho quirúrgico. En todos los casos al término del acto quirúrgico se colocó vendaje compresivo circular con apósito suave hacia la herida, mismo que se retiró a partir de las 48 horas del posoperatorio a juicio del cirujano.

Análisis estadístico

Los resultados del estudio se analizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas para determinar las diferen-

cias entre grupos del volumen total diario de drenaje, el tiempo de drenaje y las características de los dos grupos (*t* de Student para muestras pequeñas). Las variables cuantitativas se expresaron como medias con su desviación estándar. Para establecer las diferencias intragrupos del volumen total diario del drenaje, se empleó la prueba de pares igualados de Wilcoxon. Se realizó también un análisis de correlación (coeficiente de Pearson) a fin de determinar la influencia del índice de masa corporal y si el área cruenta quirúrgica influyó en el volumen de drenaje linfático diario. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Todas las pacientes recibieron información completa del protocolo y otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de la intervención. El proyecto fue financiado parcialmente por el Fondo de Fomento a la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (FOFOD) y por el Conacyt Sistema Regional SiMorelos 2000-0302-003.

El producto empleado no fue suministrado por la casa comercial ni se recibió apoyo financiero por parte de ésta. Tampoco participó en el diseño y análisis de los resultados por lo tanto no hubo conflicto de intereses.

Resultados

Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron llevadas a mastectomía radical modificada, se distribuyeron en dos grupos de 22 pacientes para el grupo de estudio y 23 para el control. El promedio de la edad fue de 48.36 ± 8.9 para el grupo de estudio y de 52.87 ± 9.74 años para el control, sin diferencia significativa ($p = 0.11$); el índice de masas corporal (IMC) osciló entre 22 y 35, siendo de 28.1 ± 2.7 versus 29.22 ± 4 sin diferencias entre ambos grupos ($p = 0.27$), lo que distribuye a las pacientes en grados de peso normal hasta obesidad moderada. El resto de las variables se muestran en el cuadro I. No encontramos diferencias significativas entre las pacientes al contrastar la etapa de la enfermedad al momento de la cirugía ni tampoco cuando se comparó si las pacientes habían recibido tratamiento preoperatorio neoadyuvante (quimioterapia con o sin radioterapia).

El sistema de drenaje se retiró hacia los 5.09 ± 1.48 días en el grupo de gel de fibrina, en tanto que en el grupo control se retiró hacia los 8.96 ± 2.33 días, con significancia estadística ($p = 0.000$). El área expuesta durante el procedimiento quirúrgico en el grupo que recibió gel de fibrina fue de $455.32 \pm 70.87 \text{ cm}^2$ versus $489.04 \pm 97.78 \text{ cm}^2$ en el grupo control ($p = 0.191$). El gasto del drenaje por día se muestra en el cuadro II.

El líquido drenado disminuyó paulatinamente con el transcurso de los días y se observó una diferencia significativa en el seguimiento diario a favor del grupo de intervención, con excepción del segundo día donde la significancia fue marginal ($p = 0.080$) como se observa en la figura 1.

Cuadro I. Características demográficas y clínicas de las pacientes incluidas en el estudio

Característica	Gel de fibrina	Control	p
Pacientes	22	23	
Edad (años)	48.36 ± 8.9	52.87 ± 9.74	0.11
IMC (kg/m ²)	28.09 ± 2.72	29.22 ± 4.01	0.275
Estadio			
I	3 (10.0 %)	3 (10.0 %)	0.511
II	5 (20.0 %)	9 (40.0 %)	
III	12 (60.0 %)	9 (40.0 %)	
No clasificable	2 (10.0 %)	2 (10.0 %)	
Terapia neoadyuvante			
Quimioterapia	11 (20.0 %)	10 (20.0 %)	0.65
Radioterapia y quimioterapia	3 (30.0 %)	4 (20.0 %)	
Ninguna	8 (50.0 %)	9 (60.0 %)	

IMC = Índice de masa corporal

Para confirmar esta diferencia estadística se realizó una comparación entre los diferentes días del gasto del drenaje entre grupos e intragrupo; se encontró que la principal diferencia se dio en el primer día al ser comparado con los días subsecuentes, como se muestra en el cuadro III. Se estableció una correlación entre el índice de masa corporal y el área expuesta posmastectomía ($p < 0.002$), lo que demuestra que entre más obesa sea la paciente, mayor el área expuesta y mayor el drenaje hematolinfático cotidiano ($p = 0.038$).

El seroma se presentó en dos pacientes (9 %) en el grupo de intervención y en ocho pacientes del grupo control para 34.78 %, con un valor estadísticamente significativo ($p = 0.040$ través de la prueba exacta de Fisher). Otras complicaciones fueron epidermolisis superficial en el grupo control, pero en ningún caso se observó infección ni se advirtieron reaccio-

nes de anafilaxia a los componentes del gel de fibrina. No hubo mortalidad perioperatoria.

Discusión

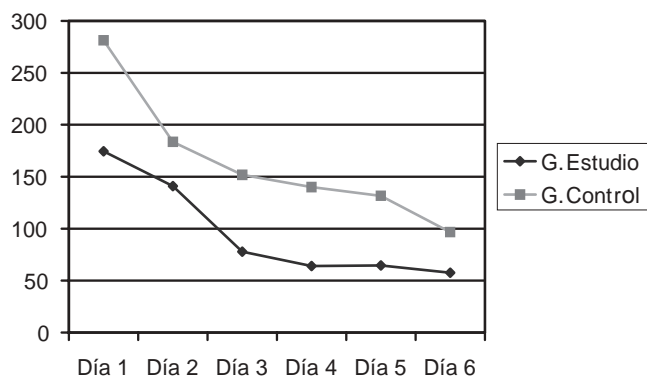
El gel de fibrina disminuyó la duración y cantidad del drenaje seroso en las pacientes llevadas a mastectomía radical modificada y disección axilar como parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Esto fue evidente al determinar las medias de ambos grupos y observar menor cantidad de líquido drenado y disminución paulatina del mismo a partir del primer día del posoperatorio ($p < 0.005$).

La etiología de la formación de seromas es aún controvertida. Algunos sugieren que son la consecuencia de la sección

Cuadro II. Drenaje linfático por día

Característica n = 22	Gel de fibrina n = 23	Control	p
Día de retiro del drenaje	5.09 ± 1.48	8.96 ± 2.33	0.000
Gasto del drenaje por día			
Primer día	174.55 ± 64.69	281.22 ± 116.91	0.001
Segundo día	149.91 ± 60.49	183.57 ± 95.52	0.080
Tercer día	77.91 ± 30.33	151.78 ± 81.06	0.000
Cuarto día	64.00 ± 16.80	140.00 ± 47.73	0.000
Quinto día	64.67 ± 24.43	131.63 ± 64.86	0.000
Sexto día	57.67 ± 31.51	96.67 ± 40.00	0.033
Área expuesta	455.32 ± 70.87	489.04 ± 97.78	0.191

De acuerdo a la diferencia obtenida entre grupos, encontramos decremento en el gasto del drenaje



El gasto del drenaje en promedio por grupo fue menor en el grupo tratado con el gel de fibrina (n = 22)

Figura 1. Distribución de medias del gasto del drenaje por día.

de vasos capilares y linfáticos que provoca la fuga de líquido serosanguinolento hacia un espacio muerto creado por la disección quirúrgica.^{7,20} No obstante, Watt-Boolsen y colaboradores²¹ sugieren que son el resultado de un exudado inflamatorio inducido por el acto quirúrgico y la presencia de un sistema de drenaje.

El uso de fibrina en modelos animales de mastectomía ha mostrado reducción consistente en la formación de serosas, sin embargo, estudios previos con adhesivos de trombina y fibrina en humanos informaron resultados conflictivos. Dos estudios^{15,22} demostraron reducción en el volumen de drenaje, pero otros cuatro^{17,23-26} no reportaron diferencias significativas en los volúmenes de drenaje y la formación de seromas. Todos estos estudios realizados en humanos emplearon drenes después de la aplicación de adhesivos de fibrina, tal y como lo hicimos en nuestro estudio.

La evidencia más contundente sobre el beneficio del uso del gel de fibrina la reporta Jain y colaboradores,²⁶ quienes realizaron un ensayo clínico controlado con un total de 116 pacientes a las que se les efectuó cirugía mamaria por cáncer. Se dividieron en tres grupos: a) 58 mujeres con drenaje y sin

fibrina, b) 29 mujeres sin drenaje y con fibrina, c) 29 sin drenaje y sin fibrina; las variables de respuesta fueron incidencia y volumen del drenaje posoperatorio, días de estancia hospitalaria y dolor posoperatorio. Los resultados no mostraron cambios en la incidencia de seromas entre grupos, sin embargo, hubo diferencia significativa en el volumen aspirado y la frecuencia de aspiración entre los grupos con fibrina y uso de drenaje *versus* el grupo con fibrina y sin drenaje. Así concluyen que el uso de adhesivos de fibrina en pacientes con mastectomía reduce la formación de seromas pero de manera más significativa cuando no se utilizan sistemas de drenaje.

Los resultados al utilizar el gel de fibrina apoyan la hipótesis de que no sólo beneficia a los tejidos disminuyendo la extravasación de líquido de vasos sanguíneos y linfáticos que sufrieron sección, sino que permite una mejor adhesión de los colgajos hacia los músculos y pared costal, la propia homeostasis previene los hematomas y promueve la cicatrización.^{10-12,15,22,26}

Una correlación que no se había considerado en forma importante es el índice de masa corporal y el drenaje total, lo que es muy importante ya que es frecuente que se traten pacientes con algún grado de obesidad, por lo que se esperaría mayor drenaje de material serosanguinolento en comparación a pacientes con índice de masa corporal dentro de lo normal o sólo con sobrepeso; nosotros encontramos una correlación significativa ($p = 0.038$). Además, el área expuesta posmastectomía también se relaciona con el índice de masa corporal, lo que permite corroborar que entre mayor sea el índice de masa corporal, mayor será el área expuesta; esta correlación es significativa y es importante considerarla ($p < 0.002$). No obstante, ambos grupos fueron comparables en sus valores promedio del área quirúrgica, por lo que reviste mayor importancia la aplicación de cualquier medida cuyo fin sea reducir la producción de líquido hematomatolinfático, tal y como lo demostramos con nuestros resultados.

Observamos una reducción significativa en la presencia de seromas en el grupo de estudio, lo cual está directamente relacionado con la reducción en el volumen de drenaje obteni-

Cuadro III. Comparación del gasto del drenaje por día dentro de cada grupo

Gasto del drenaje por día	Gel de fibrina n = 22		Control n = 23	
	Valor Z	p	Valor Z	p
Primero <i>versus</i> segundo	-1.481	0.139	-3.561	0.000
Primero <i>versus</i> tercero	-3.720	0.000	-3.956	0.000
Primero <i>versus</i> cuarto	-4.109	0.000	-4.110	0.000
Primero <i>versus</i> quinto	-3.059	0.002	-3.586	0.000
Primero <i>versus</i> sexto	-2.023	0.043	-3.727	0.000

Diferencia intragrupo a través de la prueba de Wilcoxon

do diariamente y que fue inferior en el grupo de intervención. La frecuencia fue de 9 *versus* 34.78 % ($p < 0.05$), esto nos permite concluir que el gel de fibrina es útil para reducir la incidencia de serosas, tal y como otros investigadores así lo encontraron.^{5,15,22} Muy probablemente también como lo demostraron Watt-Boolsen y colaboradores,²¹ y el reciente trabajo de Jain y colaboradores,²⁶ los materiales de drenaje tienen una participación relevante en la persistencia del fenómeno inflamatorio local y, por ende, mayor producción de exudado de estas características y formación de seromas, sin embargo, hasta el momento no se tiene a la mano ningún método absolutamente seguro que impida la formación de seromas.

El gel de fibrina utilizado en el estudio es un agente con bioseguridad bien documentada y sin efectos adversos para este grupo de pacientes.

Conclusiones

Consideramos que el gel de fibrina puede emplearse de manera adicional durante la mastectomía radical modificada, ya que puede disminuir las complicaciones atribuibles al procedimiento como la formación de seromas, así como la duración y la cantidad del material serosanguinolento drenado. Con base en los resultados obtenidos, recomendamos el empleo de gel de fibrina en forma rutinaria en la mastectomía radical modificada. En pacientes con sobrepeso probablemente el beneficio sea mayor, pero se requiere un diseño específico a fin de contestar esta observación, así como para determinar el papel que desempeña el sistema de drenajes en la génesis del drenaje, cantidad y duración.

Referencias

- Chilson TR, Chan FD, Russell RL, et al. Seroma prevention after modified radical mastectomy. *Am Surg* 1992;58:750-758.
- Aiken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am* 1983;63:1331-1352.
- Jansen RF, Van Geelo AN, Groot HG, Rottier AB, Olthuis GA, Van Putten WL. Immediate versus delayed shoulder exercises after axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1990;160:481-484.
- Tadych K, Donegan WL. Post-mastectomy seromas and wound drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:483-487.
- Bryant M, Baum M. Postoperative seroma following mastectomy and axillary dissection. *Br J Surg* 1987;74:1187.
- Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999;230:194-201.
- Woodworth PA, McBoyle MF, Helmer SD, Beamer RL. Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors. *Am Surg* 2000;66:444-451.
- Lindsey WH, Masterson T, Spotnitz WD, Wilhelm MC, Morgan RF. Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model. *Arch Surg* 1990;125:305-307.
- Eroglu E, Oral S, Unal E, Kalayci M, Oksuz O, Tilmaz M. Reducing seroma formation with fibrin glue in an animal mastectomy model. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:137-139.
- Kulber DA, Bacilius N, Peters ED, Gayle LB, Hoffmann L. The use of fibrin sealant in the prevention of seromas. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:842-849.
- Uden P, Aspegren K, Baldin G, Garne JP, Larson SA. Fibrin adhesive in radical mastectomy. *Eur J Surg* 1993;159:263-265.
- Medl M, Mayerhofer K, Peters-Engl C, Mahrhofer P, Huber S, Buxbaum P, Sevela P, Leodolter S. The application of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in the surgical treatment of human breast cancer. *Anticancer Res* 1995;15:2843-2855.
- Vaxman F, Kolbe E, Stricher F, Zund D, Vakmar P, Gros D, Greiner JF. Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective and randomized study in humans. *Eur Surg Res* 1995;27:346-352.
- Moore MM, Freeman MG. Fibrin sealant in breast surgery. *J Long Term Eff Med Implants* 1998;8:133-142.
- Gilly FN, Francois Y, Sayag-Beaujard AC, Glehen O, Brachet A, Vignal J. Prevention of lymphorrhea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial. *Eur Surg Res* 1998;30:439-443.
- Berge A, Tempfer C, Hartmann B, Kornprat P, Rossmann A, Neuwirth G, Tulusan A, Kubista E. Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using fibrin glue-coated collagen patch: A prospective randomized study. *Breast Cancer Res Treatment* 2001;67:9-14.
- Ulusoy AN, Polat C, Alvir M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J* 2003;9:393-396.
- Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization Consultation on Obesity (WHO). Geneva: June;1998.
- Monografía del producto. Quixil. Biomedical Internacional Supl Ltd. Omrix Biopharmaceuticals SA;1998.
- O'Dwyer PJ, O'Higgins NJ, James AG. Effect of closing dead space on incidence of seroma after mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:55-56.
- Watt-Boolsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seromas. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan Med Bull* 1989;36:487-489.
- Moore M, Burak WE Jr, Nelson E, Kearnet T, Simmons R, Mayers L, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg* 2001;192:591-599.
- Burak WE Jr, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997;64:27-31.
- Dinsmore R, Harris J, Gustafson R. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage after modified radical mastectomy: a prospective randomized trial. *Am Surg* 2000;66:982-985.
- Langer S, Guenther M, DiFronzo LA. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheter in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003;69:77-81.
- Jain PK, Sowdi R, Anderson DG, MacFie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:54-60.