

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**INFORME N°1 SOBRE EVALUACIÓN DEL GEL
ANTIADHERENCIAL POST QUIRÚRGICO:
HIALURONATO DE SODIO MÁS CARBOXIMETILCELULOSA Y ALGINATO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS
BIOMÉDICOS.**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2016

EQUIPO REDACTOR:

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Lic. Gloria Elizabeth Gutierrez Nuñez - Sub Gerente de Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Dr. Luis Felipe Rojas Cama – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CONTENIDO



1. Resumen.....	4
2. Antecedentes	5
3. Metodología	6
4. Resultados de Búsqueda de Evidencia:.....	6
5. Análisis de Evidencia.	13
6. Conclusiones.....	15
7. Recomendación	16
8. Bibliografía	16



1. Resumen

- Las adherencias generalmente se originan en respuesta al corte, isquemia, y lesión durante la cirugía abdominal o pélvica. Las adherencias pueden tener un efecto beneficioso, sin embargo cuando se originan en exceso ocasionan incomodidad, dolor, y hasta severos problemas de salud en los pacientes.
- La presente evaluación tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad del agente antiadherencial: hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y alginato.
- Se realiza una búsqueda sistemática de evidencia científica hasta marzo del 2016 acerca de la eficacia y seguridad del agente: hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y alginato.
- Se encuentra una serie de efectos adversos reportados en los estudios junto con una serie de deficiencias metodológicas lo que se considera que las investigaciones publicadas hasta la actualidad (marzo del 2016) son insuficientes para poder determinar la eficacia y seguridad del gel antiadherencial postquirúrgico (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa).



2. Antecedentes

Las adherencias son bandas de tejido similar al tejido cicatricial que se forman entre dos superficies dentro del organismo y hacen que estas se unan. Se forman más frecuentemente en el abdomen y pelvis después de cirugías intestinales o de los órganos femeninos, estas producen diversas molestias como distensión o hinchazón abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, incluso dolor pélvico intenso y crónico (1).

Las adherencias son parte de un proceso fisiopatológico desencadenado o en respuesta al corte, isquemia, abrasión del peritoneo durante la cirugía. Las zonas alteradas sufren de regeneración mesotelial y fibrosis resultando en la formación de adherencias entre los tejidos serosos dañados. Las adherencias pueden tener un efecto beneficioso, ya que permite neovascularización de zonas isquémicas del intestino, tales como en las anastomosis, pero generalmente ocasionan problemas cuando se vuelven excesivas. Las adherencias son la principal causa de obstrucción intestinal que causa el 70% de readmisiones hospitalarias (2).

Se conoce que por encima del 80% de los pacientes podrían desarrollar adherencias después de una intervención quirúrgica; las adherencias postquirúrgicas se registran como la causa principal de obstrucción del intestino delgado, entre otras complicaciones (3). Las adherencias son reportadas en cesáreas: 46% después de la 1^{ra} cesárea, 75% después de la 2^{da} y 83% después de la 3^{ra} (4). Una serie de técnicas operatorias preventivas y agentes y/o soluciones han sido propuestos para reducir las adherencias, que incluyen fármacos antiinflamatorios, antifibrinolíticos, antibióticos, barreras sólidas y agentes sintéticos (3,5).

El hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa, es descrito como un agente antiadherente no tóxico, no inmunogénico y biocompatible que reduce la incidencia y extensión de las adherencias postoperatorias. Compuesto de hialuronato de sodio y carboximetilcelulosa está modificado químicamente para retardar su tasa de degradación y depuración después de entrar en contacto con el organismo. Este agente es aplicado como gel para hidratar y proteger los tejidos aparentemente en un lapso de 24 a 48 horas; este gel actuaría como un agente físico de barrera para separar los tejidos serosos durante las etapas críticas de reparación de las heridas, se describe que no tendría un efecto farmacológico probado. La barrera es absorbida en 7 días y no requiere una 2^{da} operación para retirarla. Algunos estudios mencionan que el agente mostró depuración total del cuerpo en un lapso de 28 días al ser implantando, es secretado a través de los riñones y su rápida excreción reduce el riesgo de cuerpo extraño del organismo (6). Este agente recibió aprobación FDA (*Food Drug Administration*) para su comercialización en 1996 y está disponible a nivel mundial¹.

El alginato es otro agente que se describe con propiedades antiadherenciales, de tipo gel, se le ha encontrado en solución junto al hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa o en separado. Se reporta que el alginato tendría ventajas con respecto al otro agente, es fácil de aplicar en cirugías abiertas o laparoscopias y proporciona una cubierta completa en las heridas donde se haya realizado anastomosis, además que no incrementaría respuesta del cuerpo contra el agente (7).

¹ Genzyme Corporation C. MA. Seprafilm Adhesion Barrier Package insert (US).

Se ha solicitado a esta área la evaluación del gel antiadherencial postquirúrgico: hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa o hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y alginato, la cual se centrará la búsqueda bibliográfica y evaluación respectiva.

3. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso del Gel Antiadherencial Post quirúrgico. Para la búsqueda en las bases de datos consultadas (PUBMED y TRIPDATABASE) se utilizaron los siguientes términos generales: "barrier agents", "abdominal adhesion", "hyaluronic acid", "antiadhesion adjuvant", "postoperative adhesión", "barrier gel", "alginate".

Se seleccionaron artículos científicos: evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos.

Se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Además, se hizo una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aún en elaboración o que no hayan sido publicados.


4. Resultados de Búsqueda de Evidencia:

Se realizó a búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el uso del gel antiadherencial postquirúrgico. Se presenta la evidencia disponible en estudios experimentales en animales e in vitro, estudios observacionales prospectivos-restrospectivos, ensayos clínicos y revisiones narrativas. Se encontraron también disponible revisiones sistemáticas, metanálisis y evaluaciones de tecnología.


En Estudios Experimentales en animales:

Ersoy et al, 2009 (8), realiza un estudio experimental en ratas para comprobar la eficacia de dos agentes antiadherenciales (ácido poliláctico y el hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa). 40 ratas albinas fueron clasificadas en dos grupos (experimental y control), las cuales fueron inducidas a una laparotomía con injuria intestinal, en la cual los grupos experimentales recibieron los agentes descritos para prevenir la formación de adherencias. En el postoperatorio (día 21) se realizó una laparotomía exploratoria para evidenciar claramente las adherencias formadas, las cuales fueron clasificadas según score. Durante el estudio 03 ratas murieron por complicaciones de una perforación intestinal. Se obtuvo los siguientes resultados: el grado de adherencias fue significativamente bajo ($p < 0.005$) con el uso de los dos agentes en el grupo experimental en comparación con el grupo control; sin embargo, una de las limitaciones de la investigación fue que el estudio incorpora dos escalas no

estandarizadas para medir las adherencias e inflamación; lo que hace discutible los resultados proporcionados. Además no se hace mención si el cirujano encargado del llenado de la escala ha sido entrenado o capacitado para clasificar adecuadamente las adherencias encontradas durante el procedimiento quirúrgico. Este problema metodológico sumado a una reducción de la muestra cuestiona los resultados obtenidos en esta investigación.



Chaturvedi et al, 2015 (9), realiza un estudio experimental en 64 ratas macho para demostrar la eficacia y seguridad del gel antiadherencial basado en alginato. Las ratas fueron inducidas a peritonitis para estimular la formación de adherencias. Se randomizó los animales en grupo control y otro experimental (grupo alginato). El 27% de ratas fallecieron prematuramente, las restantes fueron sacrificados a los 5 días. Se encontró como resultado que el 83% (20/24) del grupo experimental y el 91% (21/23) del grupo control presentaron adherencias, no hubo diferencias significativas ($p=0.662$) y en general la escala de adherencias fue significativamente baja en el grupo de alginato que el grupo control ($p=0.037$). El 88% (21/24) del grupo experimental y el 100% del grupo control desarrollaron absceso ($p=0.234$), no hubo diferencias significativas en las puntuación de la escala de absceso ni en la cantidad de absceso encontrado entre ambos grupos. Una de las limitaciones del estudio fue que un grupo de ratas murieron antes de completar el estudio, lo que redujo la cantidad de muestra, lo que conllevaría a dudas en las conclusiones alcanzadas por la investigación.



Back et al, 2015 (10), realiza un estudio experimental en conejos para comprobar la eficacia y seguridad de la aplicación del agente *hialuronato de sodio más alginato* en estado de micropartículas. Se dividió en dos grupos a los sujetos de estudio (experimental y control). Se indujo formación de adherencias mediante una técnica quirúrgica estándar de abrasión en el útero y se aplicó el agente antiadherencial (0.04g de hialuronato de sodio más alginato). Se tomaron muestras de sangre para verificar la seguridad del agente. Luego de 3 semanas dichos animales fueron sacrificados para observar la cantidad de adherencias formadas según la escala de Blauer's. Los resultados principales fueron los siguientes: no se encontraron diferencias significativas en las muestras de sangre de ambos grupos para verificar la seguridad del agente, es decir no produjo alteraciones secundarias; el grupo experimental tratado con el agente antiadherente obtuvo menos adherencias que el grupo control ($p=0.003$); las adherencias de grado severo (grado 3) fueron observadas en el grupo control (66.7%) y en el 30% del grupo experimental. No se encontraron diferencias significativas en el grado de distribución de las adherencias en los conejos. Se encontraron una serie de limitaciones metodológicas en los estudios que ponen en duda los resultados obtenidos como: disminución de la muestra por muerte prematura de animales de experimentación y la falta de una escala estandarizada de medición de las adherencias.

En Estudios Observacionales:

Inoue et al, 2013 (11), realiza un estudio para determinar si el uso del Sefrafilm (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa) reduce la incidencia de la obstrucción intestinal en niños. Los pacientes pediátricos quienes fueron sometidos a laparotomía fueron distribuidos en dos grupos: grupo sometido al agente antiadherencial ($n=409$) y el grupo control con tratamiento estándar preventivo de adherencias ($n=441$). Se

comparó la incidencia de obstrucción intestinal durante 24 meses de seguimiento. Los resultados encontrados fueron los siguientes: la tasa de incidencia acumulada en el grupo control fue significativamente más alta que el grupo de intervención (4.9% vs 2.0%, $p=0.015$); sin embargo, una de las limitaciones metodológicas del estudio fue la falta de distribución equitativa de patologías en ambos grupos como: atresia esofágica, perforación gástrica, reflujo gastroesofágico, estenosis pilórica, atresia intestinal, perforación intestinal, peritonitis, entre otras; por lo que las complicaciones relacionadas a la enfermedad podrían ser mayor o menor en el grupo sometido al agente antiadherencial o en el grupo con el tratamiento estándar, lo que pone en duda los resultados obtenidos por este estudio.

En Ensayos Clínicos:



Kiefer et al, 2016 (12), realiza un ensayo clínico controlado aleatorizado, multicéntrico, ciego, que determine la eficacia y seguridad del uso del agente hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa para reducir la formación de adherencias después de las cesáreas (380 pacientes en el grupo experimental y 373 en el grupo control). El resultado primario a evaluar fue la prevalencia de adherencias en el tiempo de la subsecuente cesárea. Mediante un protocolo, el agente antiadherencial fue suministrado a la paciente (sin saberlo) durante la cesárea, luego se realiza un seguimiento a la paciente hasta la subsiguiente cesárea donde se realiza la medición de adherencias según score protocolizado. Los principales resultados obtenidos son los siguientes: las adherencias en cualquier localización fueron reportadas en 75.6% en el grupo del agente hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y 75.9% en el grupo control ($p=0.99$), no hubo diferencias significativas en las medianas del score de adherencias; y por otro lado no se pudo explorar la seguridad del agente, por el corto tiempo de evaluación. Lo destacable del estudio es que es el primer estudio multicéntrico, ciego, aleatorizado controlado para evaluar la eficacia y seguridad del hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa en cirugía pélvica, además que utilizaron la metodología de enmascaramiento (ciego) de la intervención, por lo tanto se eliminan importantes sesgos en la intervención. Esta estrategia metodológica fue escasa en la mayor parte de los estudios encontrados, lo que se puede concluir que el gel antiadherencial no disminuye la formación de adherencias.



En Revisiones:

Diamond et al, 2012 (13), realiza una revisión de investigaciones publicadas hasta julio 2011, que tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura científica acerca de la eficacia del hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa (seprafilm) en la prevención de las adherencias abdominales. La publicación destaca que el Seprafilm es efectivo en reducir el desarrollo de adherencias en las investigaciones descritas en esta revisión: la ausencia de adherencias es vista en 51% de los grupos tratados con Seprafilm frente a un 6% del grupo control ($P<0.001$), adhesiones densas fueron observadas en el 6% del grupo seprafilm y 58% del grupo control ($p<0.0001$) (14). Se presenta una tabla con los principales resultados de 42 investigaciones, donde se muestra el resultado del uso favorable del seprafilm, describiendo la

cantidad de sujetos que participaron de los estudios y colocando el p valor (ver estudio impreso adjunto). Los resultados descritos en esta revisión son variados, unos pocos significativos, mientras otros sin valor p de referencia y otros no significativos (ver estudio impreso adjunto). Con respecto a la seguridad del gel antiadherencial comparado con el grupo control; se describen los efectos adversos reportados en relación al uso del agente: obstrucción intestinal (9% y 10% tratamiento vs control), absceso (8% y 2% tratamiento vs control), náusea-vómito-diarrea (4% y 5% tratamiento vs control), embolismo pulmonar (4% y 0% tratamiento vs control), etc (14). En un estudio descrito (N=1,791), *post-marketing*, ensayo aleatorizado controlado, en pacientes operados por laparotomía por obstrucción intestinal o enfermedad diverticular, se usó el Seprafilm para prevenir la formación de adherencias: el seprafilm reduce las adherencias en 47% (1.8% vs 3.4%, tratamiento vs control respectivamente, $p=0.044$). Además, el uso de Seprafilm fue asociado con un significativamente incremento de dehiscencia de anastomosis (OR:2.7, 95% IC 1.8 – 4.0, no se describe valor p) relacionado a eventos adversos (fistula, absceso, peritonitis y sepsis), sin embargo este hallazgo en modelos multivariados fue también asociado a al uso de esteroides (OR:1.9, 95% IC 1.3-2.7, no se describe el valor p) (15). Así mismo, se describe el estudio realizado por Zeng et al, donde se describe que el uso de Seprafilm fue asociado a la obstrucción intestinal, al incremento del absceso y dehiscencia de la anastomosis, se describe en esta revisión que dicha investigación tuvo potenciales errores y fueron mostrados en varias cartas al editor publicadas. En otro estudio retrospectivo, realizado en 423 mujeres, no hubo diferencias significativas en la aparición de la obstrucción de intestino delgado comparado con el control, sin embargo, hubo una alta tasa de colecciones (absceso) en los pacientes del Seprafilm (4.1%) comparado con los controles (0.5%, $p<0.02$) (16). A pesar de no estar aprobado para su uso en laparoscopias, el gel antiadherencial ha sido estudiado en estas operaciones, dando como resultado una disminución de las adherencias; los estudios modificaron el gel antiadherencial (disminuyeron su viscosidad para que fluya dentro del instrumental de laparoscopia) ya que se reporta problemas en su uso en este tipo de operaciones. Los estudios que sustentan su uso en laparoscopia se caracterizan por tener muestras reducidas, con dificultades en la recolección de la información y errores metodológicos (17). Diamond et al, describe sobre los eventos adversos reportados en relación al agente antiadherencial: reacción a cuerpo extraño, aumento de colección abdominal, fiebre, peritonitis, entre otros; las cuales tendrían explicación bajo la comorbilidad del paciente. Se concluye que los estudios muestran una disparidad de los resultados en relación al uso del agente antiadherencial en cirugía pelvicoabdominal. Así mismo, menciona que hacen falta mayores estudios tipo ensayo clínicos aleatorizados y estudios costo-efectividad. Finalmente, el autor principal del estudio declara como conflicto de interés que ha laborado como consultor de la compañía (no se describe la compañía, se asume que es la empresa del producto Seprafilm).

En Revisiones Sistemáticas y metanálisis:



Zeng et al, 2007 (18), realiza un metanálisis para demostrar la eficacia y seguridad del hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa (seprafilm) en la prevención de las adherencias abdominales. Se seleccionaron 8 ensayos clínicos (4,203 sujetos de estudio), el cual el 50% de ellos fue clasificado según el estudio como una alta calidad de evidencia según el score de Jadad. El metanálisis fue realizado acorde a las

recomendaciones de "Cochrane Collaboration and the Quality of Reporting of Meta-analyses Guidelines". Se calculó un OR para las variables dicotómicas reportados en un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significancia $p < 0.05$. La severidad de las adherencias fue clasificada como grado 0 (no adherencias), grado 1 (menos severa, firme avascular y translúcida), grado 2 (moderadamente severa, grueso medio y limitada vascularidad), grado 3 (muy severa, densa y altamente vascularizada). Para la incidencia de adherencias grado 0, el seprafilm fue significativamente más que el observado en el grupo control (OR:8.72, 95% IC 3.74-20.74, $p < 0.01$); en la incidencia de adherencias de grado 1, fue no significativo las diferencias encontradas entre el seprafilm y el control (OR:1.26, 95% IC 0.58-2.71, $p = 0.56$), para grado 2 y 3 las incidencias de adherencias fue estadísticamente significativamente menos que lo observado en los controles (OR:0.45, 95% IC 0.22-0.93, $p = 0.03$), (OR:0.23, 95% IC 0.09-0.63, $p < 0.01$) respectivamente. Otros resultados importantes fueron los siguientes: 05 estudios reportaron obstrucción intestinal después de la cirugía abdominal, la incidencia de esta patología fue no significativa entre el grupo seprafilm y el grupo control (OR:0.98, 95% IC 0.78-1.23, $p = 0.84$); además, usando el seprafilm se incrementa significativamente la incidencia de absceso abdominal (OR:1.64 95% IC 1.06-2.54, $p = 0.03$) y también dehiscencia de anastomosis de intestino (OR:2.03 95% IC 1.18-3.50, $p = 0.01$). Se encuentra que hay una reducción de adherencias, sin embargo se encontró una serie de eventos adversos relacionados a su uso, lo que pone en duda la seguridad del agente antiadherencial en humanos.



Kumar et al, 2009 (19), realiza una revisión sistemática, donde tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de agentes antiadherenciales en diversas cirugías diferentes a las ginecológicas. Se incluyeron 07 ensayos clínicos aleatorizados (en promedio 96 sujetos de estudio por investigación), pacientes pediátricos y gestantes fueron excluidas del estudio. El agente en estudio fue el gel antiadherencial hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa (HA/CMC) en su forma de membrana. Todos los estudios compararon el gel en mención con un grupo control con profilaxis de antiadhesión o agua estéril vertida dentro de la cavidad peritoneal. Los principales resultados de interés fueron medidos como la incidencia, distribución y severidad de las adhesiones. La revisión menciona una serie de limitaciones de los estudios, que en general los define de muy baja calidad, ningún estudio pasó todos los criterios para la calidad de diseños de investigación; 05 de ellos fueron de calidad intermedia (Grado B) y el resto fue considerado de muy baja calidad (grado C), esto debido al incompleto seguimiento de los pacientes después de la principal intervención, lo que desencadenó una alta tasa de deserción. Entre los resultados se menciona: 03 estudios mencionan que el HA/CMC redujo significativamente las adherencias (OR: 0.15; 95% IC 0.05-0.43; $p = 0.0005$) y en 02 ensayos se redujo la extensión de las adherencias (-25.9%, 95% IC -40.56 a -11.26; $p = 0.005$); los datos para la severidad de las adherencias no fueron estimados. No hubo evidencia que mencione que el HA/CMC fuera efectivo en reducir la incidencia de obstrucción intestinal o la necesidad de intervención quirúrgica a largo plazo, definida como la presencia de adherencias secundarias en laparotomías o laparoscopias. Dentro de los estudios se describe también un hallazgo que necesita ser corroborado, la que refiere que el uso del HA/CMC podría incrementar la rotura de la anastomosis, esto ocasiona que el uso del HA/CMC aún no sea una práctica estandarizada. Se concluye en el estudio que aún es prematuro afirmar la eficacia y seguridad del agente, ya que los estudios que afirman lo contrario carecen de calidad metodológica en sus investigaciones. El nivel de evidencia que se le da a este agente es el de NIVEL C (a

pesar de encontrar ciertos beneficios de su uso, el balance entre riesgo y beneficio es muy cercano para realizar recomendaciones generales).



Bosteels et al, 2014 (20), realiza un estudio para determinar si el gel antiadherencial (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa) es efectivo para tratar la infertilidad femenina. Dentro de las principales consideraciones que se puede describir del estudio, se destaca que: a pesar que muchos estudios preclínicos han reportado la efectividad de estos agentes, aún se desconoce las formas de excreción de estos agentes por la falta de estudios en humanos; tampoco se ha realizado concordancia con el tipo de presentación del agente, ya que existe en el mercado diversidad de presentaciones. Esta revisión utilizó una estricta metodología para seleccionar los ensayos clínicos a incluir en el estudio, es por eso, que sólo se consideró estudios con metodología claramente aleatorizada, cuyos resultados primarios sean los nacidos vivos y la formación nueva de adherencias en una 2da histeroscopia. De los 203 estudios identificados, los autores solo seleccionaron 5 estudios mediante la metodología realizada, se eliminaron los duplicados, los de diseño inadecuado y de datos incompletos. Se detectaron numerosas limitaciones en los ensayos clínicos: los estudios seleccionados tenían alto riesgo de sesgo en la metodología de la aleatorización; no se describió en los estudios si se utilizó la estrategia de doble ciego en la metodología de la investigación, se encontró cantidad de datos incompletos que redujo las muestras de los estudios. Se obtuvo que no hay evidencia del efecto favorable del uso del gel antiadherencial (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa) para aumentar la fertilidad (medido como nacido vivo o embarazo) (RR: 3.0, 95% IC de 0.35 a 26, p:0.32); por otro lado, el uso del gel antiadherencial (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa) disminuye la incidencia de la formación de adherencias en la 2da histeroscopia al 1er o 3er mes (RR: 0.65, 95% IC 0.45 - 0.93 p=0.02) en 5 estudios de 372 mujeres (calidad de evidencia muy baja). En conclusión esta revisión refiere que toda la información proporcionada por estos estudios no son lo suficientemente convincentes para promover el uso clínico del gel antiadherencial, para tratar a mujeres infértiles (no se encuentra datos de eficacia con respecto a cuantas mujeres quedaron embarazadas luego de usar el gel antiadherencial). Además que la muy baja calidad de evidencia impide determinar si el gel reduce la formación de adherencias. Se recomienda realizar nuevos estudios de ensayos clínicos con buenas estrategias de aleatorización. Este estudio declaró finalmente no tener ningún conflicto de interés.

Ton Brook et al, 2014 (21), realiza una revisión y metanálisis que tiene como objetivo analizar la eficacia y seguridad de 4 agentes antiadherentes en cirugía abdominal (uno de ellos fue el hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa) en estudios realizados hasta febrero del 2013. De los 33 ensayos clínicos seleccionados para la revisión (5,381 pacientes), 28 ensayos clínicos (5,191 pacientes) fueron incluidos en el metanálisis, cabe mencionar que 16 ensayos clínicos fueron realizados por la industria productora de estos agentes. La calidad de los estudios fueron analizados acorde a los 6 parámetros de riesgo Cochrane y la validez externa con el método GRADE. Para el agente antiadherencial hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa (09 estudios) se obtuvo que dicho agente reduce la incidencia de reoperaciones para adherencias por obstrucción de intestino delgado (RR:0.49, 95% IC 0.28-0.88, - no se encuentra el valor p – corresponde a 05 ensayos), en cambio, para un ensayo clínico realizado para cirugía hepática y gástrica no fue significativa. Esta revisión realiza importantes reportes donde se menciona la heterogeneidad clínica y diferencia en los resultados

reportados. La evidencia en general fue de baja calidad lo que impide realizar recomendaciones del uso y la eficacia de dichos agentes.

Ahmad et al, 2015 (22), en una revisión de "The Cochrane Collaboration", analiza el efecto del uso de agentes antiadherenciales en mujeres intervenidas por cirugía pélvica y evaluar la tasa de embarazos, el dolor pélvico o la reformación de adherencias. Entre otros agentes antiadherenciales, también se utilizó el agente compuesto por hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa (Diamond 1996). Los participantes fueron mujeres en edad fértil sometidas a cirugía pélvica. Se incluyeron 16 ensayos controlados aleatorizados, 06 de ellos sometidos a laparoscopia y 10 a laparotomía; 05 estudios por miomectomía, 05 por cirugía de ovarios, 04 ensayos por adherencias pélvicas, 01 por endometriosis y 01 con intervenciones diversas. Los resultados primarios a evaluar fueron la tasa de embarazos y la reducción del dolor; los resultados secundarios a evaluar fueron la formación de adherencias postcirugía, cambios en el score de adhesión de la medición inicial a la 2da laparoscopia y eventos adversos en relación al uso del agente. Algunas consideraciones descritas en el estudio: sólo 10 ensayos usaron una adecuada metodología de aleatorización, mientras 05 no describieron la metodología respectiva; 09 estudios usaron sobres cerrados para la asignación, 02 estudios no usaron el doble ciego; 03 ensayos incluyen poder de las pruebas; 03 ensayos presentaron un análisis estadístico inapropiado; hubo una elevada variación en el tiempo de medición de las adherencias en la 2da histeroscopia, sólo 03 ensayos realizaron la medición entre los 6 meses posteriores a la intervención (variación entre 10 días a 16 meses); finalmente se encontró una elevada falla en los reportes de los resultados de los estudios. Los resultados encontrados en los estudios fueron los siguientes: ningún estudio reportó los resultados primarios (tasa de embarazo o reducción de dolor), 01 estudio, que analizó el hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa (Diamond 1996), reportó que el uso de este agente redujo significativamente el número de adherencias medido por el score de severidad-extensión y el área afectada en adherencias uterinas, sin embargo estos resultados podrían tomarse con precaución, ya que calcular la desviación estándar del error estándar de la media, como se hizo en el estudio, podría llevar a resultados sesgados. Se concluye en este estudio, que se requiere realizar más estudios para observar el efecto del agente, ya que su seguridad no es del todo comprobada pues hay pérdida de información con respecto a su efecto en el embarazo. Se recomienda realizar estudios con mayor cantidad de pacientes que ingresen al estudio mediante metodologías de aleatorización adecuadas y que se midan la tasa de embarazos y el control del dolor como resultados principales, además que la medida de las adherencias sea temprana (entre 4 a 6 meses).

Evaluaciones costo-efectivas:

Bristow et al, 2007 (23), realiza una evaluación costo-efectiva en la prevención de las adherencias en pacientes sometidos a una histerectomía radical y linfadenectomía pélvica en casos de cáncer cervical estadio IB. Un modelo de análisis de decisión fue realizado para comparar: (1) cuidado rutinario y no medidas de prevención de adherencias, (2) estrategia de intervención con el agente antiadherente. Se obtuvo que el uso del agente tiene un costo por paciente de \$ 1,932 y una efectividad de 7.901 QALYs, mientras la estrategia rutinaria un costo por paciente de \$ 3,032 y una efectividad de 7.805 QALYs. El agente antiadherencial es más costo efectivo desde la perspectiva de la sociedad.

5. Análisis de Evidencia.

Se ha encontrado evidencia científica con serias limitaciones metodológicas sobre el uso de agentes antiadherenciales. En una mayor cantidad en relación al uso del gel antiadherencial hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y en una menor cantidad del uso del agente alginato.

Los estudios experimentales descritos aquí muestran deficiencias metodológicas que podrían poner en duda los resultados sobre el uso del agente: entre ellas, la falta de escalas estandarizadas para medir las adherencias, la falta de entrenamiento de los profesionales para clasificar las adherencias, reducción de las muestras por muerte de los animales durante la investigación y diferencia de tiempos en la medición de las adherencias (algunos de días otros de semanas hasta meses) (8-10).

Sólo 02 estudios experimentales determinaron que al usar el alginato o al combinar este agente con el hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa tendría un beneficio mayor, sin embargo, se ha encontrado un aumento de casos de absceso a pesar del beneficio encontrado. El afirmar que el agente tendría un beneficio al reducir las adherencias deberían tomarse con precaución, pues se han encontrado algunas fallas metodológicas en los estudios, además de muerte prematura de animales por causas no determinadas (9,10).

Los estudios realizados en humanos encontrados son en su mayoría ensayos clínicos. En esta evaluación se describe una de ellas, el resto son descritos y recogidos en las revisiones narrativas y sistemáticas. En estos estudios se muestran resultados variados con respecto a la eficacia y seguridad del uso del gel antiadherencial (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa).

Con respecto a la seguridad del agente, se describen efectos adversos en varios pacientes como: obstrucción intestinal (en discordancia con otro estudio donde refiere que el agente disminuye la obstrucción) (11,14), absceso (en concordancia con un estudio experimental con animales de laboratorio) (9), náuseas, vómitos, diarrea, embolismo pulmonar, entre otros. En varios estudios tipo ensayo clínico, también se reporta el incremento de dehiscencia de anastomosis en relación con el uso del agente antiadherencial, en la cual posteriormente otros estudios no han mostrado asociación clara de esta relación (15). El incremento de rotura de anastomosis se debería a que si bien el agente disminuye la formación de las adherencias, estas servirían de soporte y revascularización de las áreas dañadas (como un proceso normal del organismo, descrito en los antecedentes). Por otro lado, el agente antiadherencial no podría recomendarse para patologías de riesgo o en presencia de infección o peritonitis, ya que aumentaría el absceso y las patologías antes comentadas (13). No se encontraron estudios en humanos acerca de la seguridad del uso del alginato en combinación con hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa.

En casos de cirugía pélvica, las deficiencias metodológicas y estadísticas de estos estudios no han permitido obtener resultados claros de la eficacia del gel antiadherencial para aumentar la fertilidad en las mujeres, es decir, el agente



antiadherencial no incrementa los embarazos en las mujeres. La evidencia es muy limitada con respecto a obtener eficacia del uso del gel antiadherencial en mujeres infértiles para reducir las adherencias asociadas a pólipos, fibromas, membranas septales, etc (20,22).

Se reporta en las revisiones narrativas, sistemáticas y metanálisis un alto contenido de sesgos que han sido de igual manera detectados en esta evaluación: inadecuado muestreo, falta de aleatorización, falta de medición de la cantidad de adherencias antes de someter al paciente al agente antiadherencial, falta de estrategia de doble o triple ciego, falta de seguimiento de los sujetos de estudios, información incompleta, alta tasa de deserción de participantes. Es por este motivo que las revisiones sistemáticas descartan un buen número de estudios ya que los ensayos clínicos no pasan los scores de calidad de evidencia científica para poder ser analizados. Algunas revisiones sistemáticas utilizaron como método de selección de estudios de calidad la antigua metodología de Jadad, que contrariamente las revisiones de Cochrane las muestran como investigaciones de "muy baja calidad de evidencia". Todo esto trae que los resultados obtenidos de los estudios sean difícil de tomar como recomendaciones en la práctica médica actual (19-22).

Otras consideraciones importantes descritas en los estudios, es la dificultad para el uso del agente antiadherencial (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa), debido a sus diversas formas de presentación, así como su dificultad reportada para el uso durante intervenciones quirúrgicas de tipo laparoscopia. El método de medición de las adherencias es totalmente subjetivo (a pesar de la escala de adherencias propuestas, más aun si el personal no ha recibido entrenamiento), ningún estudio muestra un método alternativo más objetivo de medición de las adherencias (20).

Finalmente, los estudios científicos sobre el agente antiadherencial no muestran resultados claros acerca de su eficacia y seguridad, esto por la cantidad de efectos adversos reportados y por una serie de deficiencias metodológicas que hace que en la mayoría los resultados presentados por los estudios sean inconsistentes. No se describe además los efectos del agente tanto a corto, mediano o largo plazo, ni tampoco sus efectos en pacientes de alto riesgo (22) (gestantes, niños y adultos mayores). Se han reportado la retirada del mercado de productos similares con contenido de ácido hialurónico por presentar reacciones alérgicas severas (24). Por otro lado, se encuentra investigaciones (experimentales en animales) donde estudian otro producto (vitamina E) que podría ser más beneficiosos y seguro que el agente (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa) para reducir la formación de adherencias (25).



6. Conclusiones

- Las investigaciones publicadas hasta la actualidad (marzo del 2016) son insuficientes para poder determinar la eficacia y seguridad del gel antiadherencial postquirúrgico (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa). Los resultados de los estudios preclínicos son discordantes con los ensayos clínicos realizados posteriormente.
- Se han encontrado insuficientes estudios para poder determinar la eficacia y seguridad del gel antiadherencial alginato como uso individual o combinado con el agente hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa.
- Se han encontrado numerosos reportes de efectos adversos en posible relación con el uso del gel antiadherencial postquirúrgico (hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y alginato). Aún faltan mayores estudios para determinar el origen de estos eventos y su relación directa con el agente.
- El uso del gel antiadherencial en cirugía abdominal podría disminuir la formación de adherencias, sin embargo se ha encontrado en algunos estudios, el aumento de colecciones (líquido abdominal), absceso y rotura de anastomosis (deshicencia). Por lo que su uso aún no ha sido recomendado para cirugías abdominales complicadas, no se encuentra guías oficiales de tratamiento donde se recomiende el uso del gel antiadherencial.
- En caso de cirugías pélvicas, el gel antiadherencial no ha probado mejorar la fertilidad de las mujeres pese a que se reporta reducción de adherencias. Las fallas metodológicas importantes de los estudios no han permitido llegar a conclusiones claras y definitivas para su uso y recomendación.
- Así mismo, falta evaluar la seguridad de estos agentes, por lo que es necesario incrementar estudios en pacientes de alto riesgo (niños, gestantes y adultos mayores).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso del gel antiadherencial en sus presentaciones: hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa, alginato o la combinación de hialuronato de sodio más carboximetilcelulosa y alginato; para la reducción de adherencias abdominales y pélvicas.

7. Recomendación

- Es necesario realizar mayores estudios en estudios locales o en América Latina para corroborar los estudios extranjeros presentados en esta evaluación.

8. Bibliografía



1. Adherencias: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 3 de marzo de 2016]. Recuperado a partir de: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001493.htm>
2. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. Surg Annu. 1992;24 Pt 1:27-45.
3. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg. 2001;18(4):260-73.
4. Morales KJ, Gordon MC, Bates GW. Postcesarean delivery adhesions associated with delayed delivery of infant. Am J Obstet Gynecol. mayo de 2007;196(5):461.e1-6.
5. Ellis H. Intraabdominal and Postoperative Peritoneal Adhesions. J Am Coll Surg. 1 de mayo de 2005;200(5):643-4.
6. Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. Eur J Surg Suppl Acta Chir Suppl. 1997;(577):40-8.
7. Cho WJ, Oh SH, Lee JH. Alginate film as a novel post-surgical tissue adhesion barrier. J Biomater Sci Polym Ed. 2010;21(6-7):701-13.
8. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. febrero de 2009;13(2):282-6.
9. Chaturvedi AA, Buyn OR, Lomme RMLM, Hendriks T, Van Goor H. Efficacy and Safety of Ultrapure Alginate-Based Anti-Adhesion Gel in Experimental Peritonitis. Surg Infect. agosto de 2015;16(4):410-4.
10. Back JH, Cho WJ, Kim JH, Park IK, Kwon SW. Application of hyaluronic acid/sodium alginate-based microparticles to prevent tissue adhesion in a rabbit model. Surg Today. abril de 2016;46(4):501-8.

11. Inoue M, Uchida K, Otake K, Nagano Y, Ide S, Hashimoto K, et al. Efficacy of Seprafilm for preventing adhesive bowel obstruction and cost-benefit analysis in pediatric patients undergoing laparotomy. *J Pediatr Surg.* julio de 2013;48(7):1528-34.
12. Kiefer DG, Muscat JC, Santorelli J, Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, et al. Effectiveness and short-term safety of modified sodium hyaluronic acid-carboxymethylcellulose at cesarean delivery: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* marzo de 2016;214(3):373.e1-373.e12.
13. Diamond MP, Burns EL, Accomando B, Mian S, Holmdahl L. Seprafilm® adhesion barrier: (2) a review of the clinical literature on intraabdominal use. *Gynecol Surg.* septiembre de 2012;9(3):247-57.
14. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg.* octubre de 1996;183(4):297-306.
15. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum.* octubre de 2003;46(10):1310-9.
16. Leitao MM, Natenzon A, Abu-Rustum NR, Chi DS, Sonoda Y, Levine DA, et al. Postoperative intra-abdominal collections using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier at the time of laparotomy for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol.* noviembre de 2009;115(2):204-8.
17. Khaitan L, Scholz S, Houston HL, Richards WO. Results after laparoscopic lysis of adhesions and placement of seprafilm for intractable abdominal pain. *Surg Endosc.* febrero de 2003;17(2):247-53.
18. Zeng Q, Yu Z, You J, Zhang Q. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* noviembre de 2007;31(11):2125-31; discussion 2132.
19. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005080.
20. Bosteels J, Weyers S, Mol BWJ, D'Hooghe T. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Surg.* 2014;11:113-27.
21. ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, van Laarhoven CJHM, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* enero de 2014;383(9911):48-59.



22. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD000475.
23. Bristow RE, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL, Peeler ST. Prevention of adhesion formation after radical hysterectomy using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier: a cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol.* marzo de 2007;104(3):739-46.
24. Metwally M, Gorvy D, Watson A, Li TC. Hyaluronic acid fluid agents for the prevention of adhesions after fertility-preserving gynecological surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* mayo de 2007;87(5):1139-46.
25. Corrales F, Corrales M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolv Pesqui Em Cir.* febrero de 2008;23(1):36-41.

