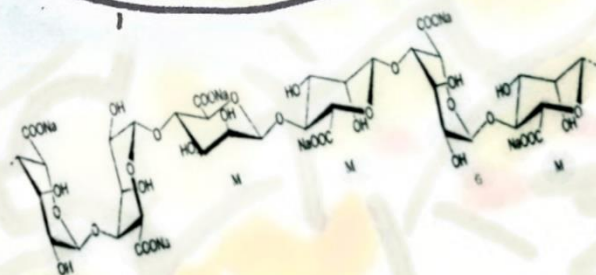


**ENSAYO CLÍNICO FASE I-IIa
PARA VALORAR LA FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DEL
HIDROGEL DE ALGINATO DE CALCIO
EN EL TRATAMIENTO DE LAS
FÍSTULAS ANALES DE ORIGEN CRIPTOGLANDULAR**



Sandra Dios Barbeito

TESIS DOCTORAL



**UNIVERSIDAD
DE SEVILLA**

1505

**ENSAYO CLÍNICO FASE I-IIa PARA VALORAR LA
FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DEL HIDROGEL DE
ALGINATO DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LAS
FÍSTULAS ANALES DE ORIGEN CRIPTOGLANDULAR**

AUTORA

Sandra Dios Barbeito

TUTOR

Fernando de la Portilla de Juan

DIRECTORES

Fernando de la Portilla de Juan

María Luisa Reyes Díaz

María Victoria Maestre Sánchez

Curso 2019-2020

Universidad de Sevilla

Agradecimientos

A mis directores de tesis: el Prof. Fernando de la Portilla, por transmitirme su pasión por la coloproctología en la vertiente clínica pero también en la investigadora, y por poner “su arte” a mi disposición con el diseño de la portada de esta tesis doctoral; a la Dra. María Luisa Reyes Díaz, por haberme acompañado desde mis inicios como residente hasta el día de hoy, con una sonrisa y todos sus conocimientos; a M^a Victoria Maestre Sánchez, por dar siempre lo mejor de sí misma para ayudar a los que la rodeamos.

Al Prof. Francisco Javier Padillo Ruíz, jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío: por incentivar mi trabajo diario tanto clínico como docente e investigador y por enseñarme que los límites de cada uno los pone uno mismo.

A todos mis compañeros y maestros de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío y en especial a los de la Unidad de Cirugía Colorrectal: por su colaboración durante toda la realización de este ensayo clínico.

A todos los pacientes que han aceptado de forma voluntaria ser incluidos en este estudio: por haber permitido su realización.

A mi familia: a mis padres, por su apoyo incondicional en cada decisión que he tomado a lo largo de mi vida; a mi hermana Vanesa, por ser siempre un referente y la madre de mi ahijada Greta, esa pequeña que nos saca a todos una sonrisa incluso en los momentos menos buenos; a Quique, por estar siempre a mi lado y en especial por realizar el maquetado de esta tesis siguiendo su característico perfeccionismo.

Índice

Agradecimientos	5
Índice	7
Índice de abreviaturas	13
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Fístula perianal criptoglandular	23
1.1.1. Contexto histórico.	23
1.1.2. Recuerdo anatómico del canal anal.....	24
1.1.3. Epidemiología de la enfermedad fistulosa perianal.	27
1.1.4. Etiología y patogenia de la enfermedad fistulosa perianal.....	28
1.1.5. Caracterización de las fístulas perianales.....	30
1.1.6. Clasificaciones.	31
1.1.7. Diagnóstico.....	34
1.1.8. Tratamiento.	39
1.2. Tratamiento de las fístulas perianales complejas con sellante de hidrogel de alginato de calcio	63
1.2.1. Hidrogeles en la ingeniería de tejidos.	63
1.2.3. Propiedades del alginato.....	65
1.2.4. Formación de hidrogeles a partir del alginato.	66
1.2.5. Biodegradación del alginato y sus hidrogeles.	68
1.2.6. Aplicaciones históricas de los productos de alginato.	69
1.2.7. Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles de alginato.	71
2. MOTIVO Y JUSTIFICACIÓN	89

3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....	93
3.1.	Hipótesis.....	95
3.2.	Objetivo.	95
3.2.1.	Objetivo primario.....	95
3.2.2.	Objetivos secundarios.	96
4.	MATERIAL Y MÉTODO.	97
4.1.	Diseño del estudio.	99
4.2.	Lugar del estudio.....	99
4.3.	Población del estudio.	99
4.3.1.	Criterios de inclusión.	100
4.3.2.	Criterios de exclusión.	100
4.3.3.	Tamaño muestral.	102
4.3.4.	Cronología del estudio.	102
4.4.	Visitas del estudio.	103
4.5.	Visita de preevaluación (visita -1).	105
4.6.	Reclutamiento (visita 0).	105
4.6.1.	Duración del reclutamiento.	106
4.6.2.	Valoraciones llevadas a cabo durante el reclutamiento.	106
4.7.	Administración del producto (visita 1).....	107
4.7.1.	Producto en investigación.	107
4.7.2.	Método de preparación.	108
4.7.3.	Acondicionamiento y etiquetado del fármaco del estudio.	109
4.7.4.	Conservación y eliminación de la medicación del estudio.....	110

4.7.5. Procedimiento de tratamiento.....	111
4.7.6. Cumplimiento del tratamiento.....	117
4.8. Seguimiento (visitas 2, 3, 4 y 5).	117
4.8.1. Visita 2 (al mes de la intervención).....	118
4.8.2. Visita 3 (a los tres meses de la intervención).	118
4.8.3. Visita 4 (a los seis meses de la intervención).	119
4.8.4. Visita 5 (al año de la intervención).....	120
4.8.5. Medicación e intervenciones concomitantes.	122
4.8.6. Interrupción o abandono del seguimiento.	122
4.9. Acontecimientos adversos.....	123
4.9.1. Aspectos generales.....	123
4.9.2. Clasificación de los acontecimientos adversos.	125
4.9.3. Acontecimientos adversos previstos o esperados.	127
4.9.4. Registro y seguimiento de los acontecimientos adversos.	128
4.9.5. Notificación de los acontecimientos adversos.	129
4.9.6. Garantías de seguridad y farmacovigilancia.....	131
4.10. Gestión de datos.....	133
4.11. Consideraciones éticas.	133
4.11.1. Cumplimiento del protocolo y sus modificaciones.	133
4.11.2. Consentimiento informado.	134
4.11.3. Confidencialidad.	134
4.12. Análisis de datos.	135
4.12.1. Variables del estudio.....	135
4.12.2. Grupos de datos analizados.....	142
4.12.3. Tratamiento de datos y análisis estadístico.....	143

5.	RESULTADOS.	145
5.1.	Datos basales.	148
5.1.1.	Datos demográficos.	148
5.1.2.	Datos de la fístula perianal y su sintomatología.	154
5.1.3.	Escala analógica del dolor, test de Wexner y test de calidad de vida.	165
5.2.	Datos sobre la intervención.	168
5.2.1.	Análisis del tiempo empleado en el procedimiento.	168
5.2.2.	Análisis de factibilidad.	168
5.2.3.	Análisis pormenorizado del uso del hidrogel de alginato de calcio.	169
5.3.	Cumplimiento del seguimiento.	170
5.4.	Registro de medicación e intervenciones concomitantes.	170
5.4.1.	Registro de medicación concomitante.	170
5.4.2.	Registro de intervenciones concomitantes.	173
5.5.	Análisis de la eficacia.	173
5.5.1.	Resultados en curación.	173
5.5.2.	Resultados en dolor, continencia y calidad de vida.	175
5.5.3.	Resultados ecográficos.	180
5.5.4.	Análisis univariante.	181
5.6.	Análisis descriptivo de seguridad.	190
5.6.1.	Acontecimientos adversos según su relación con el tratamiento.	191
5.6.2.	Acontecimientos adversos según su gravedad.	195
5.6.3.	Acontecimientos adversos según su código MedDRA.	199
6.	DISCUSIÓN.	203
6.1.	Análisis de la factibilidad.	206

6.2. Seguridad del tratamiento.....	206
6.3. Análisis de la eficacia del tratamiento.....	208
6.3.1. Análisis de las variables basales en la curación.....	210
6.4. Análisis del dolor tras el tratamiento.....	214
6.5. Análisis de la calidad de vida tras el tratamiento.....	215
6.6. Análisis de la incontinencia tras el tratamiento.....	216
6.7. Análisis crítico de la metodología del estudio.....	216
7. CONCLUSIONES.....	219
BIBLIOGRAFÍA.....	223
ANEXOS.....	269
Anexo I. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.....	271
Anexo II. Autorización de la AEMPS.....	273
Anexo III. Formulario de consentimiento informado.....	275
Anexo IV. Cuaderno de Recogida de Datos.....	287
Anexo V. <i>Check List</i> del procedimiento quirúrgico.....	305
Anexo VI. Escala Visual Analógica del dolor.....	307
Anexo VII. <i>Score</i> de Wexner de Incontinencia Fecal.....	309
Anexo VIII. Cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2®.....	311
Anexo IX. Formulario de notificación de incidentes.....	317

Índice de abreviaturas

AA	Acontecimiento Adverso
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología (del inglés <i>American Gastroenterology Association</i>)
Alginato- RGD	Alginato modificado mediante la adición del grupo arginina- glicina-aspártico (del inglés <i>arginine – glycine – aspartic acid</i>)
ASA	Sociedad Americana de Anestesiistas (del

	inglés <i>American Society of Anesthesiologists</i>)
bFGF	Factor Básico de Crecimiento de Fibroblastos (del inglés <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>)
BMP	Proteína Morfogenética del hueso (del inglés <i>Bone Morphogenetic Protein</i>)
BPC	Buena Práctica Clínica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CI	Consentimiento Informado
cm	Centímetro

CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
DM	Diabetes Mellitus
EA	Evento Adverso
EAE	Esfínter Anal Externo
EAI	Esfínter Anal Interno
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EEA	Ecografía Endoanal
EIE	Espacio Interesfinteriano
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ESCP	Sociedad Europea de Coloproctología (del inglés <i>European Society of Coloproctology</i>)

EVA	Escala Visual Analógica
FiLaC	Cierre de la fístula mediante láser (del inglés <i>Fistula Laser Closer</i>)
FPA	Fístula Perianal
FPA-EE	Fístula Perianal Extraesfinteriana
FPA-IE	Fístula Perianal Interesfinteriana
FPA-SE	Fístula Perianal Supraelevadora
FPA-TE	Fístula Perianal Transesfinteriana
°C	Grado centígrado
G	Ácido α -L-Gulurónico

g	gramo
h	hora
HAC	Hidrogel de Alginato de Calcio
HLGT	Término agrupado del nivel alto (del inglés <i>High Level Group Term</i>)
HLT	Término del nivel alto (del inglés <i>High Level Term</i>)
<i>H. Pylori</i>	<i>Helicobacter Pylori</i>
HTA	Hipertensión Arterial
HUVR	Hospital Universitario Virgen del Rocío
IBIS	Instituto de Biomedicina de Sevilla

IC	Intervalo de Confianza
IF	Incontinencia Fecal
IGF-1	Factor de Crecimiento similar a la Insulina 1 (del inglés <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>)
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-12p40	Interleucina 12p40
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de Masa Corporal
IP	Investigador Principal
IS	Inmunosupresión
IT	Por intención de tratar

kg/m²	Kilogramo partido de metro cuadrado
LEQ	Lista de Espera Quirúrgica
LIFT	Ligadura Interesfinteriana del Trayecto Fistuloso
LLT	Término del nivel más bajo (del inglés <i>Lowest Level Term</i>)
M	Ácido β-D-Manurónico
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (del inglés <i>Monocyte - Chemoattractant Protein 1</i>)
MEC	Matriz Extracelular

MEDdra	Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (del inglés <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
mg	miligramo
ml	mililitro
MMII	Miembros Inferiores
MVG	Alginato de Viscosidad Media (del inglés <i>Medium Viscosity high-guluronic acid</i>)
OFE	Orificio Fistuloso Externo
OFI	Orificio Fistuloso Interno
OSTC	<i>Over-The-Scope Clip</i>

PAAGI	Posible Acontecimiento Adverso Grave Inesperado
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (del inglés <i>Platelet Derived Growth Factor</i>)
PEG	Polietilenglicol
PM	Peso Molecular
PP	Conforme al Protocolo
PRGF	Plasma rico en factores de crecimiento (del inglés <i>Plasma Rich in Growth Factor</i>)
PRP	Plasma Enriquecido en Plaquetas (del inglés <i>Plasma Rich Platelets</i>)
PT	Término preferente (del inglés <i>Preferent Term</i>)

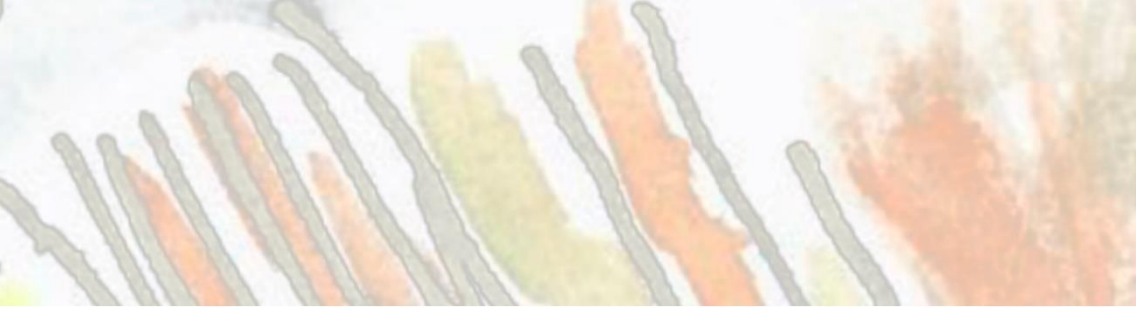
QALYs	Calidad de vida ajustada a años de vida (del inglés <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>)
RA	Reacción Adversa
RD	Real Decreto
RGD	arginina-glicina-aspártico (del inglés <i>arginine – glycine – aspartic acid</i>)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rpm	Revoluciones Por Minuto
SICCR	Sociedad Italiana de Cirugía Colorrectal
SOC	Clasificación por grupos y sistemas (del

	inglés <i>System Organ Class</i>)
TC	Tomografía Computarizada
TF	Trayecto Fistuloso
TGF	Factor de crecimiento transformante (del inglés <i>Transforming Growth Factor</i>)
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa (del inglés <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
T^a	Temperatura
UE	Unión Europea
VAAFT	Tratamiento vídeo-asistido de la fistula perianal (del inglés <i>Video Assisted Anal Fistula Treatment</i>)

VEGF	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (del inglés <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<i>vs.</i>	<i>versus</i>
V -1	Visita -1 (visita de preevaluación)
V0	Visita 0 (visita de <i>screening</i>)
V1	Visita 1 (visita de la intervención)
V2	Visita 2 (al mes de la intervención)
V3	Visita 3 (a los tres meses de la intervención)

V4	Visita 4 (a los seis meses de la intervención)
V5	Visita 5 (al año de la intervención)

μg	microgramo
μm	micrómetro
3D	Tridimensional



Introducción



CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Fístula perianal criptoglandular.

1.1.1. Contexto histórico.

La fístula perianal (FPA) es una de las patologías anorrectales más comunes, ya conocida desde la antigüedad, apareciendo descrita la utilización de sedales y la puesta a plano de trayectos fistulosos (TF) en el Corpus Hippocraticum (1,2).

Posteriormente, en el siglo XIV, Ardene publica una monografía con terapias similares a las actuales (3) y Félix de Tassy opera con éxito a Luis XIV de Francia tras haber probado la técnica previamente en algunos de sus cortesanos.

En el siglo XVII volvemos a encontrar referencias históricas acerca de la enfermedad fistulosa perianal. William Shakespeare escribe una comedia isabelina en su obra *"All's well that ends well"*, haciendo referencia a que la enfermedad perianal podría haber estado presente en los reyes Carlos de Francia y Enrique de Inglaterra (4).

A pesar de estas referencias históricas, no es hasta el siglo XIX cuando se aborda en la literatura la enfermedad fistulosa perianal desde el ámbito científico. Frederick Salmon funda un hospital de caridad en Londres en cuya fachada se podía leer la siguiente frase: *"St. Mark's Hospital for fistula and other Diseases of the Rectum"*, dando inicio al abordaje científico del problema (5).

1.1.2. Recuerdo anatómico del canal anal.

El canal anal se extiende desde el recto inferior a nivel de la línea pectínea hasta el margen anal, en dirección oblicua hacia abajo y atrás, formando con el recto un ángulo posterior de 80° y relacionándose a nivel posterior con el coxis y en la región anterior con el periné urogenital (6). En sujetos sanos en estado de reposo, el canal anal se encuentra colapsado debido a la contracción tónica de los esfínteres anales y presenta una morfología de hendidura ántero-posterior a nivel de la piel (7).

El canal anal puede describirse, tal y como se refleja en la Figura 1, como la conjunción de dos cilindros musculares que se abrazan, siendo el interno el conocido como Esfínter Anal Interno (EAI), que procede de la continuación de la capa de musculatura lisa circular del recto y que está inervado por el sistema nervioso autónomo, y el externo o Esfínter Anal Externo (EAE), que está formado por fibras musculares estriadas, de contracción voluntaria, y que se une a nivel superior mediante una estructura fibrosa circular al suelo de la pelvis (músculo pubo-rectal), formando el anillo anorrectal.

Se ha diferenciado un canal anal anatómico y otro quirúrgico. El primero, de aproximadamente 3 centímetros (cm) de longitud, se extiende desde la línea pectínea, también conocida como dentada o de Morgagni, hasta el margen anal. El canal anal quirúrgico, descrito por Golinger, presenta una longitud media de 4 cm, aunque menor en la mujer. En él pueden asentarse numerosas patologías, de ahí su gran importancia quirúrgica. Sus límites serían a nivel superior el borde anterior del anillo anorrectal y a nivel inferior el margen anal (7).

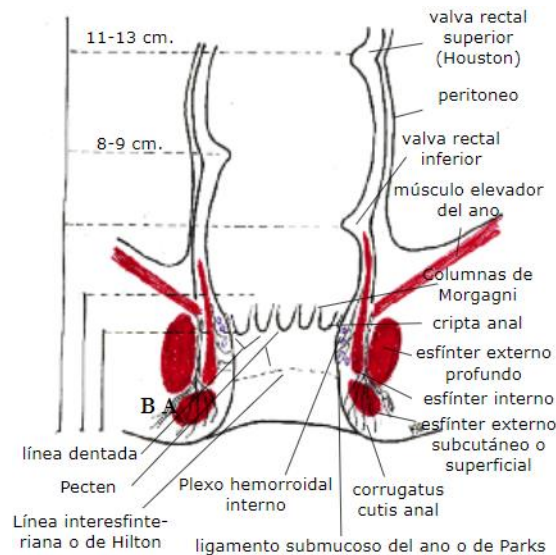


Figura 1. Anatomía del recto, conducto anal y aparato esfinteriano. Adaptado de Szereszwski et al. (8).

Los EAI y EAE permiten describir los espacios submucoso e interesfinteriano (EIE). El primero contiene al ligamento suspensorio de la mucosa, también llamado ligamento de Parks, encargado de unir las fibras del EAI a la mucosa. El EAI contiene las fibras musculares longitudinales del tubo digestivo que se fijan a la piel a nivel inferior conformando el músculo corrugador del ano. Existen otros espacios: el isquio-rectal, isquioanal o pelvi-rectal inferior, que se encuentra por fuera del EAE y debajo del músculo elevador del ano; el espacio supraelevador o pelvi-rectal superior, localizado externamente al recto y superior al elevador del ano; y el espacio perianal, que abarca un rango de piel de hasta 5 cm desde el margen anal y que se extiende desde la hojilla fascial que se desprende de las fibras del músculo longitudinal en el EIE hacia arriba hasta llegar al punto en el que el ligamento de Parks se inserta en la línea pectínea (6,9) (Figura 2).

Desde el punto de vista histológico y según la localización, el canal anal se encuentra tapizado por diferentes tipos de epitelios de revestimiento. La línea pectínea, vestigio de la membrana cloacal, da comienzo a las válvulas, con su

morfología característica en dientes de sierra. Esta línea, que marca la unión entre el intestino primitivo endodérmico y el proctodeo ectodérmico, permite diferenciar las porciones mucosa y cutánea del canal anal. Por encima de la misma se encuentra la mucosa rectal, que forma pliegues y da lugar a las columnas de Morgagni, en cuya base y entre las mismas se encuentran las criptas anales. Por debajo de la línea pectínea, el canal anal está revestido por epitelio estratificado modificado, caracterizado por la ausencia de pelos y glándulas sebáceas y sudoríparas y por la escasez de queratina y pigmento melánico (7).

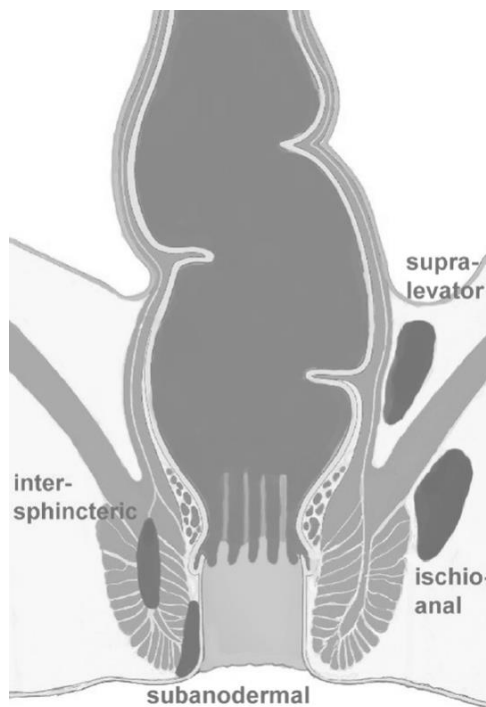


Figura 2. Clasificación de los espacios del canal anal. Adaptado de Ommer et al. (10).

Las glándulas anales se caracterizan por encontrarse por encima de la línea pectínea, en número de entre cuatro y diez, revestidas por epitelio columnar estratificado. Habitualmente se abren en su base a una cripta, aunque a veces dos glándulas convergen en una misma cripta, muchas criptas carecen de comunicación glandular y otras pueden no estar conectadas con una glándula

(1). Su localización habitual es submucosa, pero hasta dos tercios de las mismas comprenden también al EAI, llegando incluso a atravesarlo y alcanzando el EIE. La importancia de estas estructuras radica en el hecho de que proporcionan una vía de infección desde el canal anal hasta la submucosa y el EIE, pudiendo dar lugar a la formación de abscesos y FPA.

1.1.3. Epidemiología de la enfermedad fistulosa perianal.

A pesar de que la enfermedad fistulosa perianal es un problema frecuente y con un considerable impacto en la calidad de vida de las personas afectas, se desconoce su prevalencia real debido a que muchos pacientes no consultan y a que la mayoría de los estudios publicados sobre FPA no contemplan en sus objetivos el estudio de su epidemiología. A pesar de ello, se estima que esta patología podría suponer hasta un 30% de las intervenciones coloproctológicas (1) y con cifras de prevalencia de hasta 10-20 casos por cada 100.000 individuos e incidencia de 1.2 casos por cada 100.000 personas y año (11).

Asimismo, se ha objetivado una presentación típica a los 30-40 años de edad (12) y una mayor tendencia a la afectación del sexo masculino, con una proporción de 2-6:1 (13,14). Sin embargo, no están claros los motivos para esta mayor frecuencia de afectación del varón y, de hecho, no se han encontrado diferencias entre sexos en la histología o distribución de las glándulas anales (15). A nivel molecular, sí hay evidencia de una mayor producción de Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y de citoquinas proinflamatorias, todo ello favorecido por la testosterona e inhibido por los estrógenos (16). No obstante, no se han encontrado diferencias en las concentraciones de hormonas sexuales entre los afectados de ambos sexos y los controles sanos (17).

1.1.4. Etiología y patogenia de la enfermedad fistulosa perianal.

Actualmente continúan desarrollándose estudios que tratan de esclarecer la etiopatogenia del absceso y de la FPA, aunque la teoría criptoglandular de Parks es la más aceptada. En ella se describe como evento inicial un daño por traumatismo o material fecal que se introduce a través de una cripta, llevando a la infección de una glándula mucosa en el EIE (18,19) y cuya curación tendrá lugar cuando las glándulas drenen de forma espontánea al canal anal. Sin embargo, las glándulas que terminan más profundamente podrían no drenar tan fácilmente debido a que la contracción tónica del EAI facilitaría el paso del líquido purulento por caminos con menor resistencia a lo largo de las fibras musculares entre el EAI y el EAE o bien a través del EAE hacia la fosa isquioanal.

En este contexto, el absceso perianal y la FPA formarían parte de diferentes etapas de un mismo proceso patológico, correspondiendo el primero a la fase aguda mientras que la FPA representaría su cronificación (1). A nivel inmunohistoquímico se ha objetivado que en las heridas crónicas hay alteraciones en la cascada de curación, aunque también hay factores comórbidos, como el tabaquismo, y factores locales, como la colonización bacteriana, que pueden impedir una adecuada cicatrización de las heridas (20). Además, el patrón molecular podría ser diferente entre la parte proximal y distal del TF (21), aunque en general se ha observado una mayor presencia de determinados tipos de moléculas proinflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β) en el 93% de las FPA, la interleucina 8 (IL-8) en el 70%, la interleucina 12p40 (IL-12p40) en el 33% y el TNF- α en el 30% (22).

En la literatura encontramos datos a favor de la teoría criptoglandular, como el hecho de que el 30-70% de los pacientes que presentan un absceso perianal asocian de forma concomitante una FPA y que el 26-38% de los casos en los que

no se objetiva dicho TF en el momento del drenaje desarrollan una FPA con el paso del tiempo (23,24). Además, los pacientes con abscesos perianales de repetición presentan una probabilidad más alta de tener una FPA concomitante (25).

Disponemos de trabajos que describen tanto factores de riesgo para el desarrollo de abscesos y/o FPA como factores que favorecen el desarrollo de una FPA una vez que ya ha tenido lugar un absceso. Entre los primeros encontramos la Diabetes Mellitus (DM), la obesidad y el alcoholismo, así como factores relacionados con el estilo de vida, como los largos periodos en sedestación, los esfuerzos para la defecación (26) y el estrés psicosocial (27). A pesar de haberse descrito también relación con el tabaco, se ha objetivado que el riesgo asociado regresa al basal tras 5-10 años del abandono tabáquico (28). En cuanto a los factores predisponentes para el desarrollo de FPA tras el diagnóstico de absceso, se ha sugerido una posible relación con la edad menor a 40 años (24), el IMC (Índice de Masa Corporal) mayor a 25 kilogramos partido de metros cuadrados (kg/m^2), el consumo excesivo de sal, alimentos picantes o grasas, así como con las cirugías anorrectales previas, la DM, la dislipemia, el consumo de alcohol y tabaco, el estilo de vida sedentario y la dificultad para la defecación (26).

Aunque se considera que el 90-95% de las FPA tienen origen en abscesos perianales, es decir, son de origen criptoglandular (29), existen otras causas menos comunes en el mundo occidental como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), los traumatismos, las fisuras, las cirugías anales previas, la radioterapia, la presencia de cuerpos extraños, la enfermedad diverticular, el carcinoma de canal anal o causas infecciosas (como la tuberculosis, la actinomicosis o la infección por *Enterobius vermicularis*) (2,30).

1.1.5. Caracterización de las fístulas perianales.

Las FPA están formadas por los siguientes componentes:

- Orificio Fistuloso Interno (OFI): se trata de aquel orificio localizado a nivel de la zona de la glándula infectada, habitualmente en la línea dentada, aunque en ocasiones puede localizarse en el recto. Se considera el punto de origen de la FPA según la teoría criptoglandular de Parks. En las FPA secundarias o no criptoglandulares, el OFI estará en relación al origen de la patología con la que se asocie, como puede ser una ulceración mucosa en la EII, y no siempre coincidirá con la localización de una glándula anal.
- Orificio Fistuloso Externo (OFE): se trata del orificio cutáneo por el que la FPA drena al exterior, pudiendo localizarse donde ha tenido lugar el drenaje espontáneo o a nivel de la zona de incisión quirúrgica. Puede haber uno o varios y pueden o no emitir líquido a su través, que podrá ser de aspecto seroso, serohemático o purulento.
- Trayecto fistuloso: es aquel o aquellos que comunican el OFI con el/los OFE. Se considera TF principal, que es el que define el tipo de FPA, al que atraviesa el EAE, mientras que los TF secundarios serían los que no atraviesan la musculatura, aunque tengan relación con el TF principal.

1.1.6. Clasificaciones.

A pesar de la existencia de múltiples sistemas de clasificación de las FPA, con un nivel de evidencia 3 y un grado de recomendación B, no existe consenso acerca de qué sistema de clasificación debe ser usado ni una clara definición acerca de qué considerar FPA simple y compleja (31).

La clasificación más conocida y utilizada es la de Parks (Figura 3), que se basa en la relación entre el TF y el esfínter anal y espacios perianales, definiendo los siguientes tipos de FPA (1,19):

- FPA interesfinterianas (FPA-IE): son aquellas cuyo TF transcurre en dirección descendente entre el EAI y el EAE hasta la piel. Es el tipo más frecuente, constituyendo el 31-54% de las FPA.
- FPA transesfinterianas (FPA-TE): son aquellas con un TF que atraviesa tanto el EAI como el EAE, representando el 21-53% de las FPA.
- FPA supraelevadoras (FPA-SE): son aquellas cuyo OFI se origina más alto, no a nivel de una cripta, y que puede tener lugar por ejemplo tras un traumatismo o asociadas a EII. Constituyen aproximadamente el 20% de las FPA.
- FPA extraesfinterianas (FPA-EE): suponen el 2 – 5% de las FPA, siendo las que presentan un TF desde el EIE hacia la región supraelevadora, atravesando el músculo supraelevador hasta la fosa isquio-rectal y de ahí a la piel.

- FPA subcutáneas: se originan igualmente en el EIE y su TF siempre involucra de alguna forma al EAI. Este tipo de FPA supone en occidente un 11 – 16% del total.

La principal limitación de la clasificación de Parks es que no incluye la presencia de abscesos o FPA conectadas con otros órganos, como la vejiga o vagina, ni las FPA en herradura (32).

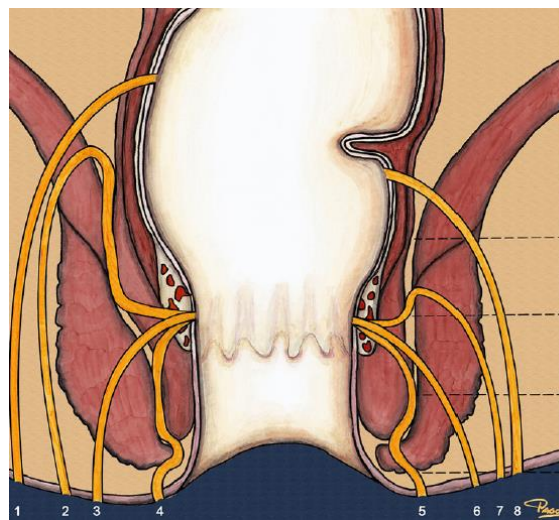


Figura 3. Clasificación de las FPA según la clasificación de Parks en FPA – EE (1), FPA – SE (2), FPA – TE (3) y FPA – IE (4). Clasificación de la AGA en FPA altas y bajas: bajas (5), altas (6-8).

Adaptado de Gottgens et al. (33).

Existe otra clasificación frecuentemente utilizada que divide a las FPA en simples y complejas, propuesta por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) (34,35) (Figura 3):

- FPA simples: son aquellas bajas respecto a la línea dentada, es decir, las que no afectan al complejo esfinteriano o que involucran menos de un tercio del mismo. Además, deben presentar como máximo un TF y no asociar EII, radiación o afectación de otros órganos. Esto incluye a

las FPA submucosas, a las FPA – IE bajas y a las FPA – TE bajas y su tratamiento quirúrgico consistiría en la puesta a plano.

- FPA complejas: son anatómicamente más altas y, por tanto, involucran porciones más significativas de la musculatura del esfínter. Podemos incluir en este grupo los siguientes tipos de FPA:
 - FPA-TE que incluyen más del 30% del EAE.
 - FPA-EE.
 - FPA-SE.
 - FPA con TF secundarios y cavidades intermedias.
 - FPA sin OFI o con varios OFIs.
 - FPA recidivadas.
 - FPA en pacientes con preexistencia de Incontinencia Fecal (IF) o diarrea crónica.
 - FPA en herradura.
 - FPA en la región anterior en la mujer.
 - FPA recto-vaginales.
 - FPA secundarias, tales como las asociadas a radiación, a patología perianal maligna o a EII, especialmente a la Enfermedad de Crohn.

Esta diferenciación es importante, dado que el tratamiento de las FPA complejas no es tan sencillo como la fistulotomía, debido al elevado riesgo de IF, debiéndose llevar a cabo modalidades de tratamiento menos agresivas que serán desarrolladas más adelante.

1.1.7. Diagnóstico.

El cirujano experto tiene un papel clave para el correcto manejo de las FPA, llegando al diagnóstico sobre todo a través de la historia clínica y la exploración física (36).

Con un grado de recomendación 1 y nivel de evidencia A, la realización de una adecuada historia clínica y exhaustiva exploración física es adecuada y suficiente para llegar al diagnóstico, y solo en los casos complejos o dudosos será necesaria la realización de pruebas complementarias (10,37,38).

1.1.7.1. Historia clínica.

La historia clínica de los pacientes con FPA se caracteriza por la hinchazón perianal y la proctalgia intermitentes, así como la salida a través del OFE de material purulento, seroso o serohemático, siendo frecuente la utilización de gasas o compresas por parte de los pacientes.

Se deben tener en cuenta los antecedentes del paciente, como la IF, la EII, la radioterapia pélvica y cirugías previas a nivel perianal y sería recomendable recoger en la anamnesis de estos pacientes aspectos relacionados con su calidad de vida (2).

1.1.7.2. Exploración física.

Se debe explorar la presencia de uno o varios OFE y TF mediante inspección y palpación y tener en cuenta la posible existencia de cicatrices perianales.

Es importante descartar la coexistencia de abscesos, especialmente ante la presencia de supuración en gran cuantía, enrojecimiento cutáneo y/o fiebre, así como fluctuación a la exploración, si bien estas características podrían no estar presentes, especialmente en el caso de abscesos interesfinterianos o localizados en profundidad (39).

A continuación, se debe proceder a la realización del tacto rectal, que a día de hoy se sigue considerando una herramienta clave para la valoración de esta patología, aunque no siempre se puede realizar debido al dolor asociado. El tacto rectal nos puede determinar la localización del OFI, al identificarlo como un pequeño saliente o depresión a nivel de la línea pectínea, así como el diagnóstico de abscesos ante abombamiento o fluctuación en el canal anal o la altura del TF tomando como referencia inferior el surco interesfinteriano y el relieve del músculo pubo-rectal a nivel superior (35).

En el año 1900, David Henry Goodsall describió una regla por la que se establece que cuando el OFE se encuentra en el hemiano anterior, el OFI suele ubicarse radial a éste, mientras que el OFI se localizará en línea media posterior ante OFEs localizados en el hemiano posterior (Figura 4). Aunque dicha premisa puede ser de interés para orientarnos, debe ser utilizada con cautela dado que se ha visto que se cumple en casi la totalidad de las FPA criptoglandulares anteriores pero tan solo en el 50% de las posteriores (40–42).

También disponemos de la exploración bajo anestesia para la realización de la anoscopia y/o rectoscopia, que pueden ser útiles para confirmar la localización

del OFI. Existe la posibilidad de definir el OFI a través de la inyección de peróxido de hidrógeno a través del OFE, confirmando la presencia de la FPA cuando se forman burbujas en el canal anal (35). La exploración bajo anestesia también nos permite en ocasiones canalizar el TF mediante un estilete y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (43), además de ser considerada esencial en pacientes que precisen drenaje de abscesos.

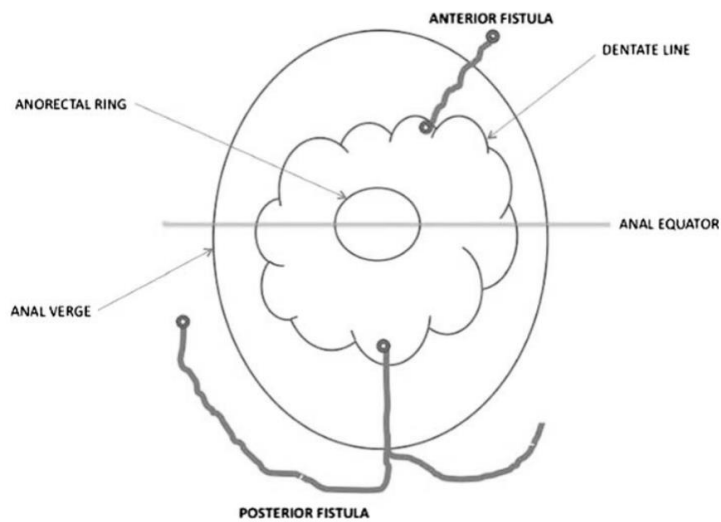


Figura 4. Representación esquemática de la regla de Goodsall. Adaptado de Zbar et al. (42)

1.1.7.3. Exploraciones complementarias.

Disponemos de pruebas de imagen como recurso adicional para llegar al diagnóstico en los casos en los que no sea suficiente la clínica o para categorizar a las FPA complejas o recidivadas, siendo frecuente en estos casos la necesidad de combinar varias modalidades diagnósticas.

Una vez completado el estudio de una FPA compleja se deberían tener claros los siguientes aspectos: porcentaje de longitud de esfínter afectado, número de TF, localización del OFI, presencia o no de cavidades o abscesos (35).

- Resonancia Magnética Nuclear.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) nos permite determinar de forma muy exacta la morfología del canal anal y de la FPA, en especial cuando se potencia con la utilización de la bobina endoanal (44,45). Aporta ventajas para la valoración de lesiones distantes al ano, de los planos extraesfinterianos y supraelevadores y para la diferenciación entre tejido inflamatorio y fibroso (35,46). A diferencia de la Ecografía Endoanal (EEA), permite la adquisición de imágenes sin dolor durante la exploración, pero supone una mayor inversión económica inicial. No está disponible en todos los ámbitos, requiere la presencia de un especialista en radiodiagnóstico y con conocimientos avanzados de la anatomía del canal anal y proporciona una menor definición para la visualización de la musculatura esfinteriana.

Con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A, se establece que la RMN se debe considerar en todas las FPA complejas, incluyendo las recidivadas (31).

- Ecografía Endoanal.

La EEA con sonda de 360° proporciona imágenes en tiempo real y de alta resolución (47), mejorando con las actuales EEA tridimensionales (3D) la calidad de las imágenes y pudiendo grabar y superponer todos los cortes para la modificación de las proyecciones. De este modo, el tiempo de exploración es menor y menos molesto y las imágenes pueden ser revisadas las veces que sea necesario con el objetivo de obtener un análisis más exacto (48,49).

Los hallazgos de la EEA presentan una buena concordancia con los intraoperatorios, del 73 al 100%, aumentando con la inyección de peróxido de hidrógeno a través del OFE a más del 90%, cifras similares a las obtenidas mediante la RMN (50–56).

La EEA es una exploración simple, inocua e indolora que puede utilizarse tanto en un ambiente ambulatorio como intraoperatoria. Es una técnica costo-efectiva, comparable con el examen bajo anestesia general y tan sensible como la RMN en la detección de FPA. En una revisión de Siddiqui et al. (57) se concluye que la sensibilidad para el diagnóstico de la FPA fue similar con la RMN y la EEA (de un 87%), mientras que la especificidad fue superior para la primera (69% *versus* - *vs.*- 43% para la EEA), aunque a costa de una menor precisión para la detección de los OFI.

Además, la EEA presenta el inconveniente de ser explorador-dependiente y requiere gran experiencia y una amplia curva de aprendizaje.

En base a todo lo anterior, la Sociedad Europea de Coloproctología (ESCP) y la Sociedad Italiana de Cirugía Colorrectal (SICCR) la consideran con un nivel de evidencia 1 como la prueba de imagen de primera línea para determinar la anatomía de las FPA complejas, aunque su precisión depende del grado de experiencia del examinador (31). Sin embargo, cuando los TF se localicen por encima del músculo pubo-rectal, se debería realizar una RMN adicional (58,59).

- Tomografía Computarizada.

La Tomografía Computarizada (TC) tiene un papel muy limitado en el manejo de las FPA. En el absceso perianal presenta una sensibilidad para su detección en inmunocompetentes e inmunodeprimidos del 77% y 70% respectivamente (60). Además, asocia desventajas como la necesidad de administración de contraste oral y/o rectal y la exposición de los pacientes a radiación.

Con un nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B, se ha demostrado que la TC es inferior a la RMN y EEA para el diagnóstico de la FPA (31), aunque podría tener indicación cuando estas estén contraindicadas o no disponibles.

- **Fistulografía.**

Actualmente se encuentra en desuso a pesar de su concordancia de hasta el 89% con los hallazgos intraoperatorios (61), con una capacidad de identificación de los TF primarios, OFIs y abscesos de un 100%, 74% y 88% respectivamente (54).

Actualmente la ESCP y la SICCR consideran con un nivel de evidencia 2 y 1 respectivamente y un grado de recomendación B que la fistulografía no tiene interés para el diagnóstico de la FPA (31). Podría tener cierto papel ante FPA falsas, fístulas enterocutáneas o fistulización de una tumoración presacra, así como en las FPA con OFE muy alejado del ano.

Otras exploraciones como el enema opaco o la colonoscopia pueden tener indicaciones en casos seleccionados. Algunos centros disponen de ecografía transperineal, una técnica novedosa de la que todavía disponemos de pocos datos.

1.1.8. Tratamiento.

1.1.8.1. Generalidades.

A pesar de que en los últimos años se han intentado introducir mejoras técnicas para el tratamiento quirúrgico de las FPA, continúa sin haberse logrado un método que haya disminuido de forma significativa la tasa de recidiva

manteniendo una mínima afectación de la continencia (62). Esto es debido a que la curación espontánea de una FPA es infrecuente y el tratamiento curativo es quirúrgico, debiendo obedecer a 3 principios básicos: eliminación del TF, preservación de la continencia y prevención de la recidiva (63).

Aunque en la mayoría de los casos el uso de antibióticos no acorta el período de tratamiento ni disminuye la tasa de recidiva (64), sí deben administrarse ante la presencia de abscesos con celulitis circundante o inmunosupresión, enfermedad sistémica o bien en los casos que no se alivian mediante incisión y drenaje (37).

En la literatura se han descrito como posibles factores de riesgo de recidiva tras tratamiento de la FPA a los siguientes: las FPA complejas (especialmente las FPA-SE y las FPA-EE), las FPA anteriores, la extensión lateral en herradura, el número de intervenciones previas y la imposibilidad de encontrar el OFI (65–70), así como la variabilidad del cirujano (71).

En cuanto a la IF, actualmente se desconoce su prevalencia real y las cifras varían en los distintos estudios. Marks y Ritchie definieron la tasa de IF tras la cirugía de FPA en un 25% de IF a gases, 17% a heces líquidas, 3% a heces sólidas y hasta un 31% de pacientes con *soiling* (72). En otras publicaciones se describe que hasta el 14,9% de los pacientes con FPA presenta algún grado de IF previo a la cirugía, más del doble que la población general (73) y que hasta un 49,1% pueden presentarla tras la intervención quirúrgica (68,74). Esto se debe en parte al infradiagnóstico, por lo que se debe entrevistar a los pacientes preguntando específicamente por este problema. Por otra parte, no es frecuente la utilización en las consultas de escalas numéricas que valoren el grado de continencia antes y después de la cirugía, como pueden ser la escala de Wexner (75) u otras escalas nuevas validadas como la escala de San Fernando (76), que deberían ser un recurso de utilidad y recogerse en las historias clínicas de los pacientes afectados de FPA.

Se han establecido como posibles factores de riesgo de IF al sexo femenino, la edad avanzada, la paridad, las cirugías anorrectales previas, los TF anteriores o verticalizados, los OFIs altos (65,74,77,78), la IF previa y la hipotonía esfinteriana (67,77).

1.1.8.2. Tipos de cirugía.

Según el escenario clínico ante el que nos encontremos, podremos optar por diferentes modalidades de cirugía.

- Absceso perianal con hallazgo de FPA en el momento de su drenaje.

El pilar del tratamiento del absceso perianal es el drenaje, que tiene como objetivo descomprimir la cavidad y prevenir la progresión de la inflamación, que daría lugar a complicaciones potencialmente mortales como la sepsis pélvica o la gangrena de Fournier (10,79). Incluso se recomienda considerar la intervención quirúrgica tras drenaje espontáneo ya que, en caso de ser insuficiente, podría causar la recidiva del absceso o el desarrollo de FPA.

Hoy en día sabemos que el drenaje simple de un absceso sin evidencia de una FPA simultánea conduce a la curación en la mitad de los casos. Además, disponemos de publicaciones que indican que las FPA identificadas en el contexto de la incisión del absceso no siempre requieren cirugía posterior pudiendo cerrarse espontáneamente después de un drenaje completo (80).

Sin embargo, en el año 2010 se publicó una revisión de la Cochrane que evidenciaba tasas de recidiva significativamente más altas tras incisión y drenaje simple en comparación con los resultados después de la incisión y tratamiento primario de la FPA (81). Al mismo tiempo, se observó un número significativo

de trastornos de la continencia en el grupo con intervención sobre la FPA de forma primaria.

Hoy en día se establece con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A que la fistulotomía primaria solo debe realizarse ante la coexistencia de abscesos y FPA superficiales y siempre por cirujanos experimentados. Ante hallazgos dudosos o FPA altas, la cirugía debería limitarse al drenaje del absceso y en caso de ser posible la colocación de un setón, demorando la reparación de la FPA a un segundo tiempo (10).

- Cirugía intermedia.

La cirugía intermedia es aquella que tiene como objetivo eliminar la infección latente ante la presencia de colecciones o abscesos concomitantes a la FPA, de cara a optimizar las condiciones para la cirugía definitiva. Se puede limitar al desbridamiento o puesta a plano, pero lo más frecuente es la colocación de un setón de drenaje a través de una sutura trenzada fuerte no reabsorbible o un hilo de sutura de plástico.

El manejo adecuado de la FPA compleja casi siempre implica la colocación inicial de un setón laxo que evite el cierre prematuro del OFE y permita el drenaje a largo plazo, dando lugar a la resolución de la sepsis y el establecimiento de un TF bien formado. Esto, a su vez, proporcionaría al cirujano colorrectal tiempo y capacidad para caracterizar la anatomía de la FPA, aumentando las posibilidades de obtener un manejo posterior efectivo (2,63). Además, en el caso de que el tratamiento definitivo fuese realizado mediante una técnica preservadora de esfínteres, parece que este paso intermedio se asocia con tasas de recidiva inferiores (82). En este contexto, podría realizarse una EEA tras un período de 2-3 meses y previamente a la cirugía definitiva, con el objetivo de descartar la aparición de nuevas colecciones interpuestas o el mantenimiento de las previas e

incluso, en caso de necesidad, se podría plantear una nueva cirugía intermedia (35).

Sin embargo, no se recomienda la utilización del setón laxo como tratamiento definitivo de la FPA (83), puesto que se ha asociado con tasas de curación en los estudios retrospectivos disponibles de entre un 33 y 100% y alteraciones de la continencia en el 0-62% de los pacientes (84).

La ESCP recomienda con un nivel de evidencia 2 y grado de recomendación A la utilización del setón laxo como cirugía intermedia para reducir la posibilidad de abscesos recurrentes (31).

- Cirugía definitiva.

La cirugía definitiva debe ser demorada hasta la erradicación de la infección activa. El tipo de técnica a realizar variará según el tipo de FPA y las características del paciente, por lo que a continuación se desarrollarán de forma individual las opciones quirúrgicas de las que disponemos.

Podemos clasificar dichas técnicas quirúrgicas en función de que impliquen o no la sección esfinteriana. En líneas generales se establece que las del primer grupo (fistulotomía, fistulectomía y setón cortante) presentan tasas de curación más altas, a costa de mayores tasas de IF. Todas las demás opciones se incluirían dentro de las preservadoras de esfínteres, asociándose a peores tasas de curación a costa de una menor alteración sobre la continencia.

1.1.8.3. Fistulotomía.

La fistulotomía es la técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada para el manejo de las FPA y consiste en la puesta a plano del TF desde el OFE hasta el OFI (63) (Figura 5).

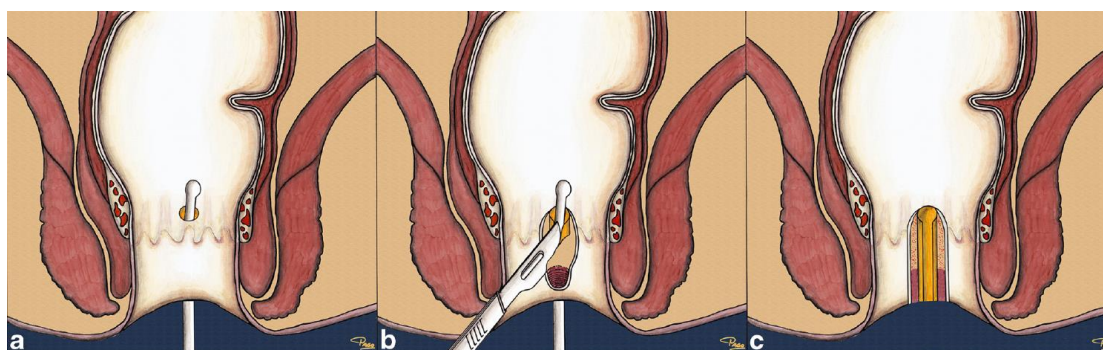


Figura 5. Fistulotomía. A) Canalización del TF. B) Pequeña sección de musculatura esfinteriana. C) Fistulotomía finalizada. Adaptado de Gottgens et al. (33).

En los pacientes con FPA simples y continencia normal se han descrito tasas de curación del 74-100% (65,85–88), con mejores resultados cuanto más baja sea la localización del TF y mayores tasas de fracaso en los casos de FPA complejas o asociadas a enfermedad de Crohn o ante fallos en la identificación del OFI (86,89).

En cuanto a la IF tras fistulotomía, los estudios más clásicos muestran cifras de un 18%, llegando al 50% cuando se incluye el ensuciamiento o *soiling* (65,90,91). Sin embargo, en estudios más recientes, se han objetivado tasas de IF menor (*soiling* o IF a gases) inferiores al 11% en pacientes con FPA no complejas (87,88). En concreto, en un estudio multicéntrico retrospectivo con 537 pacientes con FPA bajas sometidos a fistulotomía, se describió una tasa de curación del 84% tras una mediana de seguimiento de 60 meses y hasta un 28% de pacientes con IF mayor.

La tasa de alteraciones de la continencia fue del 74%, aunque la calidad de vida no difirió respecto a la población general (92).

Por otra parte, se ha objetivado que la fistulotomía en pacientes seleccionados se asocia con un riesgo de IF mínimo o nulo (85,86), mientras que estas cifras aumentan ante FPA complejas, describiéndose un empeoramiento de la IF en más del 45% de los pacientes (65). Incluso se ha tratado de establecer un sistema de puntuación de riesgo de IF en función del tipo de FPA, función esfinteriana y hábito evacuatorio para decidir si el paciente presenta una FPA simple podría ser tratado mediante fistulotomía (93).

Como hemos visto, existen grandes variaciones en las cifras de IF publicadas tras fistulotomía, pudiendo ser debidas a diferencias en la selección de los pacientes, a los criterios para diagnosticar la IF o a la variabilidad en el seguimiento. Además, debemos tener en cuenta que estudios funcionales realizados antes y después de la fistulotomía han demostrado que cualquier sección del esfínter anal conlleva cierta disminución del tono basal y del tono máximo de contracción que puede asociarse a cambios en la continencia en hasta un 50% de los pacientes (94).

Teniendo en cuenta todo esto, hoy en día se recomienda la fistulotomía, con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación B, ante pacientes con FPA simples y función esfinteriana normal y se desaconseja en las FPA complejas con un nivel de evidencia 3 y grado de recomendación A (31,38,59).

1.1.8.4. Fistulectomía.

La fistulectomía consiste en la puesta a plano del TF desde el OFE al OFI en conjunto con la resección de dicho TF. Esta técnica nació bajo la suposición de que la exéresis de este tejido epitelizado de forma crónica permitiría la curación por segunda intención. Sin embargo, la realidad ha mostrado grandes defectos en los tejidos tras la fistulectomía, con tiempos de cicatrización más prolongados y mayor riesgo de lesión del complejo esfinteriano, con tasas de IF posteriores no despreciables aunque variables entre los diferentes estudios publicados (63,95).

Por tanto, en la actualidad, con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación B, no se recomienda la realización de fistulectomía al haberse descrito tasas de éxito similares a las de la fistulotomía pero con un mayor riesgo de IF (31,59,96,97).

1.1.8.5. Fistulotomía o fistulectomía asociada a esfinteroplastia primaria.

Se trata de la asociación de la reparación primaria de los esfínteres con la realización de una fistulotomía o fistulectomía (Figura 6).

En una revisión sistemática publicada en el año 2015, incluyendo 14 estudios y un total de 666 pacientes, la tasa de éxito global fue del 93,2% con empeoramiento de la continencia en el 12,4% de los pacientes. Además, cuando se ha comparado esta técnica con el colgajo de avance mucoso, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasa de curación ni alteraciones en la continencia (33).

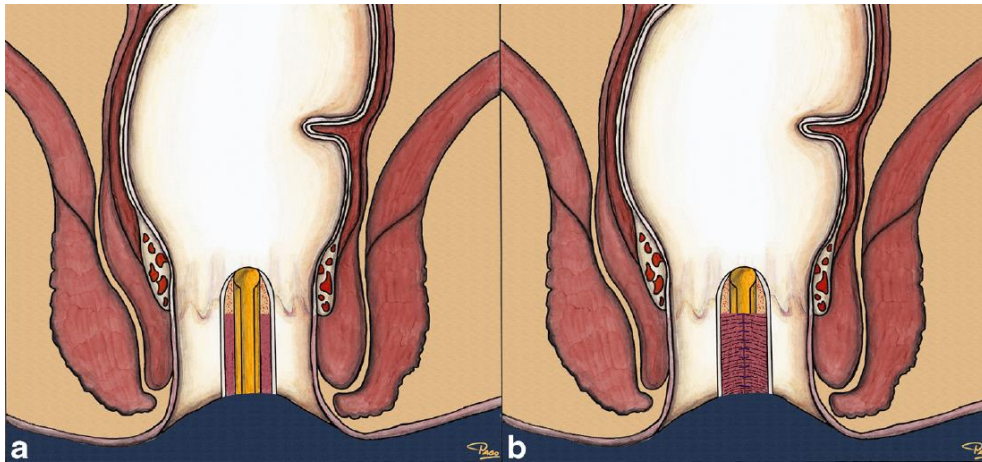


Figura 6. Fistulotomía con reconstrucción esfinteriana. A) Fistulotomía con amplia sección de la musculatura esfinteriana. B) Reconstrucción de la musculatura seccionada. Adaptado de Gottgens et al. (33).

La principal limitación ante la que nos encontramos es que la evidencia acerca de la utilización de esta técnica está basada en estudios de baja calidad y con importantes variaciones en la técnica realizada. A pesar de ello, la fistulotomía con esfinteroplastia primaria podría considerarse una opción en el tratamiento de FPA complejas. A falta de más trabajos, parece asociarse con una baja morbilidad, alta tasa de éxito incluso en el seguimiento a largo plazo y muy baja tasa de IF mayor, aunque sí con un deterioro menor de la continencia con cierta frecuencia, por lo que se debería tener precaución en los casos de FPA recidivadas o con IF asociada (98).

1.1.8.6. Setón cortante.

Consiste en la colocación de un setón que aplique tensión sobre el tejido circundante. Su ajuste progresivo a través del TF tendría el objetivo teórico de obtener la división lenta del músculo y, por tanto, la fibrosis y cicatrización.

Aunque se han descrito tasas de curación del 80-100% y de recidiva del 22-39%, similares a las de la fistulotomía (78,99–101), este procedimiento también tiene desventajas. Requiere frecuentes visitas para su ajuste gradual, es bastante incómodo y doloroso y, lo más importante, existe gran cantidad de literatura que demuestra alteraciones de la continencia frecuentes, en el 0-92%, siendo la IF menor del 36% y la IF mayor del 12% (102).

Debido a que estas cifras tan altas de IF son inaceptables, con un nivel de evidencia 2 y grado de recomendación A, la ESCP desaconseja la utilización del setón cortante para el tratamiento de la FPA (31).

1.1.8.7. Colgajo de avance.

El colgajo de avance fue la primera técnica clasificada como conservadora de esfínteres, descrita por Noble (103) a principios del siglo XX. Se basa en el desbridamiento del TF, o incluso la fistulotomía, asociado a la movilización de un colgajo que actúe como cubierta para el OFI.

Aunque disponemos de publicaciones que muestran tasas de curación de alrededor del 70% con un seguimiento a medio plazo y resultados dispares en cuanto a tasas de IF, estas series son heterogéneas, y muchas son retrospectivas, con sesgos de selección o aportaciones personales (104–106).

Se han detectado posibles factores de riesgo de fracaso de los colgajos: el tabaquismo (107), la radiación previa, la enfermedad de Crohn, la proctitis, la fístula rectovaginal, la FPA asociada a un proceso maligno, la obesidad (108) y el antecedente de cirugías previas sobre la FPA (109–111).

Por otra parte, la observación de que todos los casos fallidos habían fracasado únicamente a nivel del OFI, llevó a pensar en la asociación con otras técnicas.

Para van der Hagen et al. (112), el drenaje con setón previo al colgajo presenta ventajas en cuanto a recidiva, mientras que hay otras publicaciones en las que no se objetivó beneficio, con tasas de curación del 63% frente al 67% cuando no se asoció (113). También se ha propuesto la combinación del colgajo con el sellado con fibrina, encontrándose resultados dispares, con publicaciones a su favor (114) y otros estudios en los que se objetiva una mayor tasa de recidiva (115,116).

Existen tres tipos de colgajos de avance para tratamiento de las FPA.

- Colgajo de avance de espesor parcial (mucoso / submucoso).

Consiste en la realización de un colgajo de mucosa, submucosa o incluso de parte del esfínter interno rectal (Figura 7).

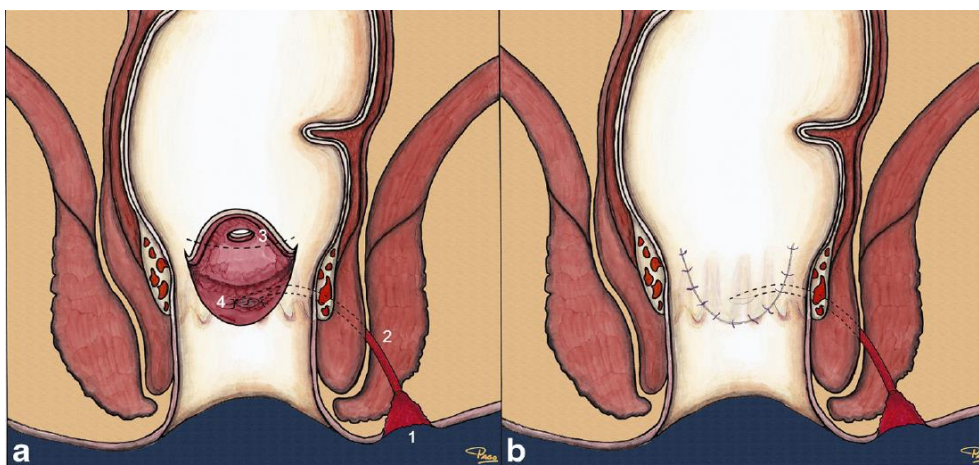


Figura 7. Colgajo de avance mucoso. Adaptado de Gottgens et al. (33).

Se trata de un procedimiento técnicamente exigente, con tasas de éxito que varían ampliamente en la literatura entre un 60 y 93% y tasas de IF del 0 al 40% (117). Parece que la mayoría de los fracasos de la técnica tienen lugar en las primeras semanas, tratándose por tanto de FPA persistentes (118). Podetta et al. han publicado recientemente un estudio retrospectivo para analizar los resultados del

colgajo mucoso de repetición para la FPA recidivada, pareciendo ser una buena opción, sin que las tasas de éxito e IF se vean afectadas por el antecedente de realización de otro colgajo cutáneo (117).

Esta técnica ha sido comparada con otras opciones preservadoras de esfínteres, como con el sellado con pegamento de fibrina en un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) de Hagen et al. (119) en el que se describió una tasa de curación dos veces mayor en el grupo del colgajo (80 *vs.* 40%) y sin alteraciones de la continencia en ninguno de los grupos. En otro estudio aleatorizado, Madbouly et al. (105) lo compararon con el LIFT y objetivaron tasas de éxito bastante similares después de doce meses de seguimiento (LIFT 74% *vs.* colgajo mucoso 67%), aunque con un tiempo de curación más largo tras la realización del colgajo (32 *vs.* 22 días). Por otra parte, van Koperen et al. (120) lo compararon con el *plug*, obteniendo resultados bastante decepcionantes en ambos grupos (tasas de recidiva del 52% tras colgajo mucoso *vs.* 72% tras *plug*), aunque con resultados funcionales similares.

- Colgajo de avance de espesor completo (rectal) (Figura 8).

La movilización de un colgajo de espesor completo implica la creación de un defecto en un recto previamente indemne, lo que asocia cierto riesgo de isquemia y pérdida de un segmento de pared rectal, así como la posibilidad de daño esfinteriano debido a la disección en un plano con fibrosis e inflamación crónica.

En los estudios publicados, la curación varía del 57 al 90% tras un período aceptable de seguimiento. En una revisión retrospectiva de 91 pacientes con FPA complejas que se sometieron a una reparación con colgajo rectal, Ortiz et al. (121) informaron una tasa de recidiva del 19% después de una mediana de seguimiento de 42 meses. Asimismo, parece que el hecho de repetir el procedimiento no se asoció con un mayor riesgo de IF (110).

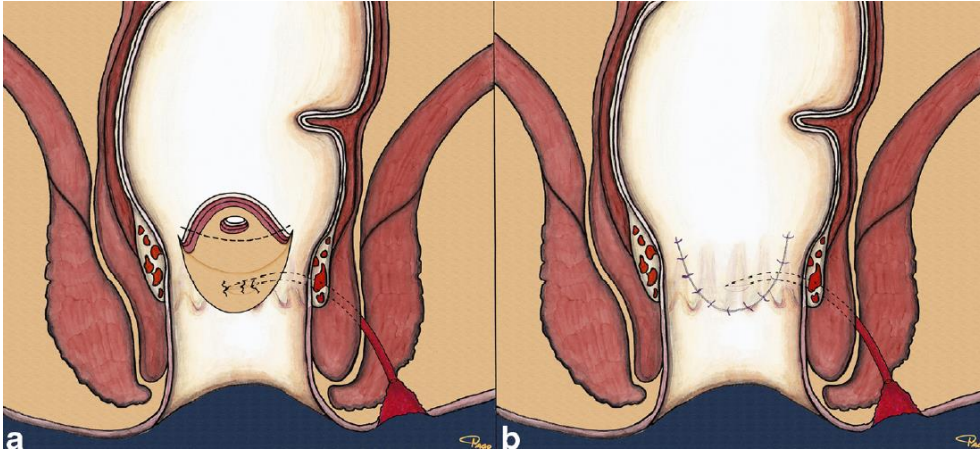


Figura 8. Colgajo de avance rectal. Adaptado de Gottgens et al. (33).

Aunque el colgajo de avance no requiere división del esfínter, se han informado alteraciones de la continencia leves o moderadas en el 7-38% de los pacientes, con peor manometría postoperatoria (122). De hecho, en estudios manométricos postoperatorios tras colgajos de espesor completo se ha visto un descenso significativo de la Presión Máxima de Reposo, que es la que depende principalmente de la funcionalidad del EAI. Sin embargo, la Presión Inferior de Reposo, a 0.5 cm del margen anal, no disminuyó de forma significativa, debido a que en esta técnica debemos preservar el EAI distal al OFI (123,124). Esta IF podría achacarse a la técnica en sí o bien a la dilatación anal necesaria para el procedimiento, que muchas veces no es fácil de realizar (125).

- Colgajo de avance anodérmico o cutáneo.

Los colgajos de base cutánea avanzan la piel anodérmica sobre el OFI. Tienen la ventaja de que no ponen en riesgo al recto, pero igualmente requieren una amplia experiencia por parte del cirujano y corren el riesgo de lesionar el complejo esfinteriano (63). Este tipo de colgajo puede ser especialmente ventajoso en pacientes con canal anal estrecho, por ejemplo causado por tejido cicatricial de cirugías anteriores, al evitar la exploración completa propia de los otros tipos de

colgajo. En los estudios disponibles, los resultados obtenidos han sido discretamente peores, con tasas de curación de entre el 46 y el 95% y tasas de alteraciones de la continencia de entre el 0 y el 30% (126–128).

No está resuelta la controversia sobre qué tipo de colgajo es mejor. Algunos estudios muestran resultados muy similares, con tasas de curación del 33-100% y tasas de IF del 0-71% (129), mientras que otros obtienen mejores resultados tras el colgajo de avance rectal. En un metaanálisis publicado en el año 2017 (130), se concluye que los colgajos de espesor total ofrecen mejores resultados en cuanto a tasa de curación, lo que parece ser debido a que el aumento del grosor del colgajo también aumentaría su vascularización y consistencia nivel de la línea de sutura (131). Asimismo, en un estudio aleatorizado de Khafagy et al. (132), se compararon los colgajos mucoso y rectal objetivando tasas de curación claramente más altas en el grupo del colgajo rectal (85 vs. 30%), aunque a costa de una tasa más alta de trastornos de la continencia. Otras publicaciones muestran a los colgajos de espesor completo como los asociados a una mayor tasa de IF (133), aunque la mayoría eran síntomas menores (130). Soltani et al. han publicado tasas de IF del 51% con el colgajo de espesor total frente a un 33% tras el de espesor parcial (134).

En base a todo ello, en la actualidad, con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación B, se recomienda el uso de colgajos de avance en el tratamiento de las FPA (38), especialmente en los casos de FPA posteriores, aquellas con OFI de localización muy alta o en pacientes con riesgo de IF.

1.1.8.8. Ligadura Interesfinteriana del Trayecto Fistuloso.

La Ligadura Interesfinteriana del Trayecto Fistuloso (LIFT) fue descrita inicialmente por Matos, Lunniss y Philips (135) y posteriormente modificada por Rojanasakul (136). Se trata de un procedimiento relativamente sencillo y asociado a bajo costo, que consiste en la identificación del TF en el plano interesfinteriano y su ligadura próxima al OFI, asociando la exéresis de la porción interesfinteriana del TF sin sección del complejo esfinteriano (137) (Figura 9).

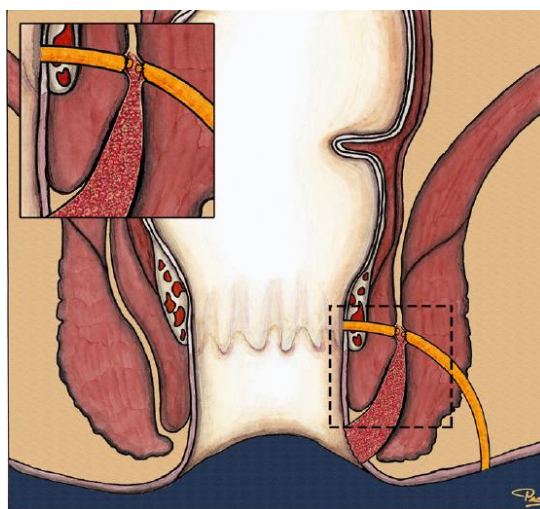


Figura 9. LIFT: acceso interesfinteriano con ligadura del TF. Adaptado de Gottgens et al. (33).

Los primeros estudios publicados informaron de tasas de éxito del 94% sin IF asociada (138–142). Sin embargo, con posterioridad, se han obtenido tasas de curación inferiores, de en torno al 40-95% (139,143). Así, en la revisión sistemática de Yassin et al. de 2013 (144), se muestra una tasa de éxito del 71% con alteraciones menores de la continencia en el 6%, aunque algunos de los estudios incluidos no presentaban resultados corregidos en función de la IF basal. Dichos resultados se confirmaron en un metaanálisis, que objetivó tasas de curación del 61 – 94% y escasas alteraciones de la continencia tras un seguimiento medio de

4-8 semanas (145,146), y en otro estudio prospectivo multicéntrico del año 2014, en el que Hall et al. describen una tasa de curación del 79% (85).

En la literatura también se han propuesto factores de riesgo de recidiva tras la realización de LIFT, tales como la longitud del TF mayor a 3 cm, el tabaquismo y obesidad (147,148) y las intervenciones perianales previas (149).

Asimismo, disponemos de estudios que comparan el LIFT y el colgajo. En dos ECA publicados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de curación ni alteraciones de la continencia (82,105). En un metaanálisis del año 2019 tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación a curación y recidiva, aunque sí mayores tasas de IF para los pacientes con colgajo (150).

Se han descrito variaciones del procedimiento, como la colocación previa de un setón, con el objetivo teórico de promover la fibrosis del TF y facilitar la realización del LIFT, aunque no se han logrado demostrar mejores resultados (145,146). También se ha estudiado el bio-LIFT, una modificación de la técnica descrita por Ellis en la que, después de la incisión paraanal y la disección del área interesfinteriana, se coloca una membrana biológica (Surgisis Biodesign©), obtenida de submucosa de intestino delgado porcino y que tiene como objetivo mantener separados los cabos seccionados y actuar como barrera para la refistulización (142,151). Pese a que los resultados iniciales fueron buenos, con una tasa de curación del 94% en 32 pacientes, en una revisión más reciente de von Sirany et al. se obtuvieron tasas de curación de entre el 47 y 95% (147). Además, debemos tener en cuenta el coste del material y que su colocación requiere una mayor disección del EIE hasta el plano del elevador, con mayor riesgo de lesión de los esfínteres. Estos motivos han conducido a que no se considere como terapia de primera línea.

El LIFT, con un nivel de evidencia 4, constituye una alternativa para pacientes seleccionados, a la espera de determinar las tasas de éxito a largo plazo y su reproductibilidad en otros centros (31).

1.1.8.9. Colocación de *plug*.

Los *plug*, descritos por primera vez en el año 2004, son tapones, de origen biológico o sintético, e inherentes a la infección, que actúan como andamios para la obliteración del TF mediante regeneración tisular y crecimiento de fibroblastos (152).

La técnica quirúrgica es simple y sin necesidad de disección extensa, basándose en su inserción a través del OFI y su tracción desde el OFE, manteniendo la parte más ancha en el extremo del OFI y recortando el *plug* a medida en la piel a la altura del OFE. Se realiza la fijación al OFI, mientras que el OFE se deja abierto para permitir el drenaje (63,153).

Han sido desarrollados diferentes tipos de *plug*, siendo el más conocido el Biodesign (Cook Surgisis®), compuesto por submucosa intestinal porcina acelular liofilizada. Los estudios iniciales mostraron tasas de éxito del 70-100% en FPA bajas (154,155) pero otros más recientes en FPA complejas han presentado resultados menos prometedores, con tasas de éxito del 35-87% (146,156-164), aunque con una morbilidad e IF mínimas. Las cifras de curación se han visto reducidas al ampliar el tiempo de seguimiento a más largo plazo (165-170) y especialmente ante FPA recidivadas, recto-vaginales (171) o anteriores (172).

Dos ECA han comparado el colgajo de avance con el tratamiento mediante tapones, objetivándose en ambos mayor curación y menor recidiva con la primera técnica. El estudio de Ortiz et al. fue interrumpido de forma precoz

debido a la alta tasa de recidiva, en torno al 80% en el grupo del tapón, que fue achacada a errores técnicos en la fijación (129). Van Koperen et al. (120) objetivaron una tasa de recidiva del 71% en el grupo de *plug* y del 52% en el del colgajo, sin diferencias estadísticamente significativas. Además, tampoco se describieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dolor postoperatorio, puntuación de IF pre y postoperatoria, *soiling* y calidad de vida, ofreciendo el *plug* ventajas como tratamiento inicial debido a su naturaleza mínimamente invasiva. En un metaanálisis posterior del año 2016 (173), se comparó el *plug* con el colgajo de avance rectal, obteniendo tasas de curación similares y menor IF asociada al tapón. Aunque el *plug* confirió un mayor costo al procedimiento, esto se compensó mediante un periodo de recuperación más corto. A pesar de estos resultados favorables tras la utilización del tapón, parece que en el seguimiento a más largo podrían obtenerse mejores resultados en los pacientes tratados con colgajo de avance (174).

Por otra parte, existen publicaciones contradictorias en relación a la mejoría de la calidad de vida tras el tratamiento con *plug* (156). En el año 2019 se publicó un ECA multicéntrico en el que no se objetivaron diferencias en la calidad de vida ajustada a años de vida (QALYs) en los pacientes con FPA-TE (175).

La morbilidad más frecuentemente descrita es la migración o extrusión del *plug* (176), achacada con frecuencia a errores técnicos en la fijación y descrita en un 10-20% de los casos. Por ello, en el año 2009, se describió por primera vez la utilización de un nuevo *plug*, el GORE BioA®, sintético y con ventajas teóricas en cuanto a la fijación (Figura 10). En el estudio con mayor número de pacientes, Ommer et al. (166) trataron con un tapón de GORE BioA® a 40 pacientes, con una tasa de éxito del 57,5%, tasas de curación más altas en FPA-TE y FPA-SE y sin obtener un impacto negativo en la continencia. En una revisión sistemática de 2016 (167), se publicaron tasas de curación de entre el 16 y el 73%, descendiendo dichas cifras al aumentar el tiempo de seguimiento. La extrusión ocurrió en un

9% de los pacientes y un 6% presentaron algún tipo de alteración de la continencia. En otro estudio se comparó retrospectivamente una serie de pacientes tratados con *plug* Surgisis® vs. GORE BioA®, obteniendo con el segundo una tasa de éxito inicial más alta (177). En un trabajo posterior publicado en el año 2019, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a tasa de curación o tasa de extrusión del tapón (178).

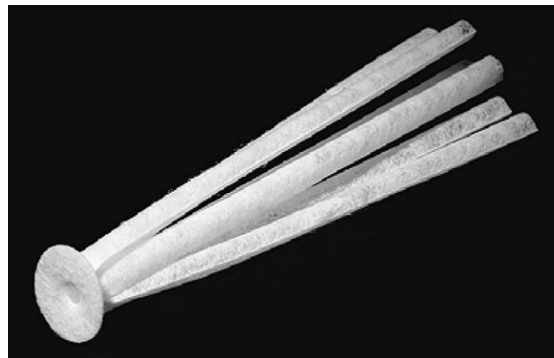


Figura 10. *Plug* Gore Bio-A. Tomado de Herold et al. (179)

Otros *plug* diseñados, como el PICS – AF™ (Curaseal Inc.), presentan un disco de silicona de retención para localizarlos en el OFI y que tratan de evitar el ensuciamiento continuo del TF durante el proceso de curación. Se encuentran compuestos de colágeno especializado, con el objetivo teórico de promover la curación. Se han obtenido resultados aceptables tanto desde el punto de vista de factibilidad como de seguridad (180,181). En un ECA multicéntrico que incluía a 94 pacientes, se comparó dicho *plug* y el colgajo de avance, encontrando tasas de recidiva significativamente peores en el primer grupo, aunque sin diferencias en cuanto a dolor o alteraciones de la continencia (182).

Se ha visto que, en general, los pasos quirúrgicos críticos son la fijación firme a nivel del OFI y un amplio drenaje del OFE, aunque no hay evidencia clara sobre la necesidad de drenaje previo mediante colocación de setón. Parece que los

resultados podrían ser mejores en pacientes con FPA complejas de largo TF (183), aunque se considera esencial que el procedimiento sea realizado por cirujanos experimentados (165,169,171).

Con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación B, la ESCP considera al *plug* como una opción válida para el tratamiento de las FPA (31). El uso de tapones en el tratamiento de las FPA complejas parece ser seguro, mediante una técnica sencilla, mínimamente invasiva y con preservación de la continencia, lo que hace que su uso sea una opción viable para la reparación de FPA complejas cuando otros intentos quirúrgicos han fallado. Sin embargo, los *plug* no deben recomendarse como tratamiento de primera línea debido a la alta tasa de fracaso a largo plazo (178).

1.1.8.10. Inyección de sellantes.

El sellante biológico o biomaterial actúa ocluyendo el TF y estimulando la migración, proliferación y activación de fibroblastos y células pluripotenciales endoteliales, sirviendo de matriz para el crecimiento celular e integración tisular (184).

Se han empleado varios tipos de sellantes, que serán descritos de forma breve a continuación.

- Cola de fibrina (Tissucol®).

Se han publicado tasas de curación que varían entre el 0 y el 100%, sin alteraciones en la continencia (185–187). En su mayoría se trata de series de casos no homogéneas, incluyendo diferentes tipos de FPA (188–194). Además, se ha

visto que las tasas de curación disminuyen notablemente al aumentar el tiempo de seguimiento (186,195–197).

- Pasta de colágeno (Permacol®).

Permacol® es una lámina dérmica acelular reticulada de origen porcino, compuesta predominantemente por colágeno. Se ha visto que su administración se realiza de forma eficaz y segura (198), con resultados en tasas de curación del 54% y un solo caso de alteraciones de la continencia, si bien los estudios publicados presentan una población muy pequeña (199–202). En un estudio retrospectivo recientemente publicado se ha comparado con el colgajo rectal en el tratamiento de FPA complejas, mostrándose mejores tasas de curación no estadísticamente significativas con el colgajo aunque a costa de peores resultados en relación a la continencia (203).

- Células madre autólogas.

Las células madre autólogas se pueden obtener de la grasa subcutánea por liposucción. Se inyectan tras el legrado del TF y cierre del OFI y posteriormente se sella el TF con pegamento de fibrina (204). Se ha demostrado que su uso es seguro y factible (205,206), con tasas de curación muy variables de entre el 35 y el 90%, y asociadas a un alto coste (206–208). Además, sus resultados no se han demostrado mejores respecto al pegamento de fibrina, de forma aislada ni en combinación (33,209).

- Otros.
 - Albúmina bovina con glutaraldehído (BioGlue®): aunque inicialmente se objetivaron tasas de curación del 50% con una mediana de seguimiento de 13.9 meses, al aumentar el

seguimiento a una mediana de 60 meses se constató un marcado descenso a un 21% (210,211).

- Cianoacrilatos (Glubran®) (212).
- Plasma autólogo enriquecido en plaquetas (PRP): Se ha demostrado que su uso es seguro en el tratamiento de la FPA compleja (213).

Aunque los sellantes mostraron resultados prometedores inicialmente, se ha visto que estos empeoran con el seguimiento a largo plazo, alcanzando tasas de recidiva del 70-100% (189,211,212). El material sellante se reabsorbe en unos días, por lo que puede ser insuficiente para su uso como matriz para reparación tisular, lo que puede explicar la alta tasa de recidiva en algunos casos. Además, apenas existen estudios comparativos entre biomateriales. En 2012 se publica un ECA multicéntrico comparando la utilización de células madre, células madre con fibrina y el uso aislado de fibrina, objetivando tasas de curación del 57, 52 y 37% respectivamente, diferencias no estadísticamente significativas (214). En otra publicación del año 2019, se ha comparado el sellado con fibrina frente al sellado con PRP, obteniendo resultados similares en cuanto a eficacia y menor coste con el segundo (215).

Por tanto, hoy en día disponemos de escasa información y resultados con gran variabilidad. Todavía debemos esclarecer si la tasa de éxito se debe a la técnica empleada por cada cirujano, al uso de sedal previo o profilaxis antibiótica, al legrado previo del TF, al cierre del OFI asociado o al propio tipo de biomaterial. Sin embargo, debido a su perfil de seguridad, sin alteraciones de la continencia y buena tolerancia, podrían ser una opción razonable en casos seleccionados.

1.1.8.11. Otras nuevas opciones terapéuticas.

El láser FiLaC™ (*Fistula Laser Closer*) es un método mínimamente invasivo que consiste en el sellado del TF cauterizándolo mediante pulsaciones de energía radial láser (216) y que en ocasiones se puede complementar cerrando el OFI con un colgajo de avance (Figura 11). Es un método nuevo con resultados iniciales prometedores, con tasas de curación del 64 al 82% y sin un impacto notable en la continencia (217–220). La curva de aprendizaje es corta, pero presenta como inconvenientes que se trata de un procedimiento "ciego" en el que no es posible la visualización directa del TF y que requiere un equipo costoso.

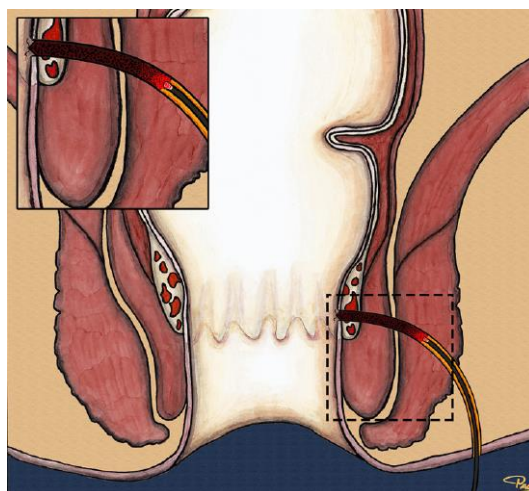


Figura 11. Ablación mediante láser. Adaptado de Gottgens et al. (33).

También se ha comercializado un dispositivo denominado Video Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) (Karl Storz Endoskope) descrito por primera vez por Meinero y Mori y compuesto por un fistuloscopio rígido con un canal de trabajo y otro de irrigación (221). Mediante el fistuloscopio se identifica el TF y se cierra el OFI por vía endoanal con sutura y grapado empleando el dispositivo semicircular Contour® Transtar™, una cortadora-grapadora lineal o mediante

sutura directa, pudiéndose también sellar la sutura con cianoacrilato. Se han descrito tasas de curación de entre el 58 y el 87%, aunque posteriormente se han publicado estudios con modificaciones técnicas en las que se han obtenido buenos resultados en cuanto a estancia hospitalaria, tasa de recidiva, complicaciones y alteraciones en la continencia (222–226). Es una técnica costosa y que presenta resultados similares a otras, por lo que se requieren mejoras de la misma, así como estudios adicionales.

Asimismo, se ha publicado la utilización del *Over-The-Scope Clip* (OSTC) para el cierre endoscópico de las FPA, que ejerce una presión constante a nivel del OFI favoreciendo el cierre del TF.

Todas las publicaciones disponibles hasta el momento son estudios retrospectivos con pequeña cantidad de pacientes, obteniendo tasas de curación muy variables, del 12-90%, y sin alteraciones significativas en la continencia (220,227–229). En la revisión sistemática de Probst et al. de 2018 (230), aseguran que el procedimiento es seguro y factible, con una baja tasa de complicaciones y una tasa de éxito del 63%, presentando mejores resultados cuando se utilizó como tratamiento de primera línea. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo en el que se somete a siete pacientes a una terapia de vacío con una esponja endofistular de poliuretano e informan una tasa de curación del 100%, aunque con un caso de recidiva a los 3 meses (231).

Por tanto, hoy en día los nuevos desarrollos técnicos no han demostrado una ventaja clara respecto a los métodos ya establecidos, además de presentar un coste económico adicional (232). Los buenos resultados deben ser interpretados con precaución y necesitamos más estudios comparativos y con diseño de mayor calidad para establecer conclusiones.

1.2. Tratamiento de las fístulas perianales complejas con sellante de hidrogel de alginato de calcio.

La medicina regenerativa, que combina la ingeniería de tejidos y la administración de fármacos, consiste en la implantación de materiales de andamiaje que permitan la regeneración de tejidos.

En este proceso de formación de tejidos es fundamental la existencia de un andamio celular, es decir, un material temporal que actúe como matriz extracelular (MEC) artificial, rodeando y proporcionando espacio y soporte mecánico a las células para su infiltración, adhesión, proliferación y diferenciación (233).

En el contexto de la ingeniería biomédica, disponemos de los hidrogeles como recurso ampliamente utilizado para el soporte o andamiaje en la regeneración de tejidos.

1.2.1. Hidrogeles en la ingeniería de tejidos.

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales, reticuladas e hidrofílicas, es decir, capaces de absorber una gran cantidad de agua o fluidos biológicos sin disolverse y permitiendo la difusión y adhesión de sustancias solubles en agua (234).

En algunos casos, el material simplemente cumple el objetivo de rellenar el espacio. Sin embargo, a menudo se desea imitar la función interactiva de células y órganos de la MEC, por lo que se buscan materiales como los hidrogeles que

creen un entorno físico que también sea químicamente favorable y presente señales (ligandos) que se unan específicamente a receptores celulares. Para lograr estas interacciones, los biomateriales a menudo están decorados con secuencias de aminoácidos a las que se pueden unir receptores específicos en las membranas celulares (235). Además, moléculas bioactivas, como los factores de crecimiento, pueden incorporarse y liberarse del material con el objetivo de promover y regular aún más el desarrollo de nuevos tejidos. La posibilidad de administrar fármacos de forma controlada directamente desde los biomateriales es de gran interés, así como la administración de células vivas o de células madre.

Además de sus usos terapéuticos, los biomateriales también se usan ampliamente como modelo de MEC *in vitro* para estudiar los procesos y la interacción celulares, ya que ofrecen control sobre las propiedades relevantes, tanto mecánicas como químicas.

En resumen, la ingeniería de tejidos tiene como objetivo proporcionar tejidos y órganos artificiales a pacientes que sufren la pérdida o falla de dicho tejido u órgano. En este terreno, los hidrogeles se utilizan para administrar células a los sitios deseados, proporcionar espacio para la formación de nuevos tejidos y controlar la estructura y función del tejido diseñado.

Algunos de los biopolímeros más comúnmente utilizados para la formación de andamios de hidrogel son el fibrinógeno / fibrina (236), el colágeno (237) y el alginato. En concreto, este último es un hidrogel de origen natural, inyectable y con gran potencial en el campo de la medicina regenerativa.

1.2.3. Propiedades del alginato.

Los alginatos son biopolímeros aniónicos naturales extraídos de las algas pardas de la familia de las “feofíceas”, tales como *Laminaria hyperborea* y *Laminaria Lessonia*. Se trata de polisacáridos lineales no ramificados constituidos por dos tipos de unidades monoméricas, el ácido β - D - Manurónico (M) y el ácido α - L - Gulurónico (G), conformadas en bloques y unidas de forma covalente (238) (Figura 12). Los bloques son similares o estrictamente alternativos (MMMMMM, GGGGGG o GMGMGM), dependiendo la proporción de unidades M y G de la fuente natural de la que se obtenga.

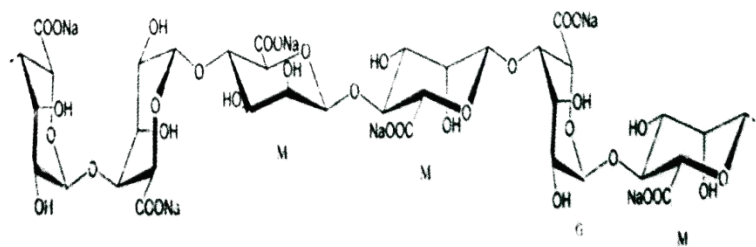


Figura 12. Estructura molecular del alginato.

Sus propiedades mecánicas pueden ajustarse para abarcar una amplia gama de rigideces que cubren gran variedad de tejidos, lo cual puede llevarse a cabo cambiando diferentes parámetros como la fuente del polímero, el peso molecular (PM), la concentración y modificaciones químicas o el tipo y densidad de reticulación para la gelificación (235).

1.2.4. Formación de hidrogeles a partir del alginato.

Existen diferentes formas de reticulación para la creación de hidrogeles de alginato, que serán explicadas de forma breve a continuación.

- Reticulación iónica.

El método más común para preparar hidrogeles a partir de una solución acuosa de alginato es la combinación con agentes iónicos, como pueden ser los cationes divalentes (por ejemplo, el Ca^{2+}). Se cree que los cationes divalentes se unen únicamente a los bloques G, de manera que los bloques G de un polímero a continuación forman uniones con los bloques G de las cadenas adyacentes, en lo que se denomina el modelo de reticulación de la caja de huevos, dando como resultado una estructura en forma de gel (239) (Figura 13).

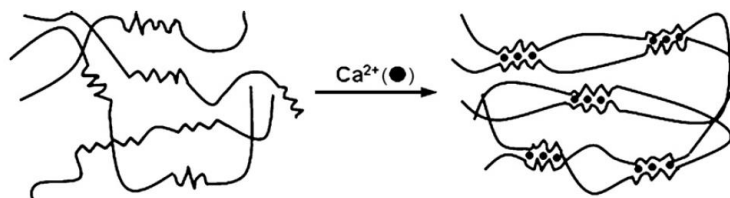


Figura 13. Hidrogeles de alginato preparados mediante reticulación iónica (modelo de la caja de huevos). Adaptado de Lee et al (239).

El cloruro de calcio (CaCl_2) es uno de los agentes más utilizados para la reticulación iónica del alginato, aunque generalmente conduce a una gelificación rápida y mal controlada que limita, por tanto, su estabilidad a largo plazo. Un enfoque para ralentizar y controlar la gelificación es utilizar un tampón que contenga fosfato, sulfato de calcio o carbonato de calcio.

La tasa de gelificación es un factor crítico para controlar la uniformidad y resistencia del gel, de manera que una gelificación más lenta produce estructuras más uniformes y con mayor integridad mecánica (240). La temperatura también influye en la velocidad de gelificación, sabiéndose que, a temperaturas más bajas, se reduce la reactividad de los reticuladores iónicos como el Ca^{2+} y la reticulación se vuelve más lenta (235).

Además, las propiedades mecánicas de los hidrogeles de alginato reticulados iónicamente pueden variar significativamente dependiendo de la estructura química del alginato. Así, por ejemplo, los geles preparados a partir de alginato con un alto contenido de residuos G exhiben mayor rigidez (241).

- Reticulación covalente.

La reticulación covalente se ha investigado ampliamente en un esfuerzo por mejorar las propiedades de los geles. Se pueden regular las propiedades mecánicas y el aumento de tamaño de los hidrogeles de alginato controlando las densidades de reticulación y utilizando diferentes tipos de moléculas, como la unión covalente con polietilenglicol (PEG) - diaminas de diversos PM.

También se ha descrito el uso de moléculas de reticulación multifuncional para formar hidrogeles, proporcionando un rango más amplio y un control más estricto sobre las tasas de degradación y la rigidez mecánica respecto a las moléculas de reticulación bifuncional (242).

- Reticulación celular.

También se ha descrito la reticulación celular, modificando el alginato con ligandos de adhesión celular. Las células de mamíferos no tienen receptores para el alginato, lo que hace que sean relativamente inertes al mismo. Por ello, es

frecuente que se promueva la unión celular modificando al alginato nativo de manera covalente, acoplándole moléculas de adhesión celular tales como laminina, fibronectina o colágeno (243). Sin embargo, el acoplamiento de moléculas completas es difícil de controlar, pudiendo conducir a interacciones no específicas (244). En lugar de ello, se pueden utilizar secuencias de aminoácidos cortas que se encuentran en las moléculas de la MEC, tales como el péptido de adhesión derivado de fibronectina y la secuencia arginina-glicina-aspartico (RGD). El acoplamiento del péptido RGD da lugar a una alta especificidad en la adhesión, disminuyendo la unión de las células a los hidrogeles de alginato no modificados (244). Las células agregadas a una solución de alginato modificado con RGD (alginato-RGD) se dispersan de forma uniforme en la estructura de red, a diferencia de las células agregadas a soluciones de alginato no modificadas, que son no uniformes debido al predominio de las interacciones célula-célula. Además, dicho comportamiento de gelificación es reversible ya que se rige por interacciones débiles y reversibles ligando-receptor.

Las células también pueden proporcionar integridad mecánica adicional a los geles de alginato-RGD que estén iónicamente entrecruzados con iones Ca^{2+} a través de interacciones entre las células y los ligandos de adhesión acoplados a las cadenas de alginato (245).

1.2.5. Biodegradación del alginato y sus hidrogeles.

La degradación controlada de un biomaterial es a menudo un factor clave en el reemplazo de tejidos y la liberación de fármacos. El material degradado dejará espacio para el crecimiento de tejido nuevo, permitirá la integración en los tejidos circundantes de las células administradas (246) y liberará las moléculas bioactivas incorporadas (247).

De forma inherente, el alginato no se puede degradar en los mamíferos, ya que carecemos de la enzima capaz de escindir las cadenas del polímero. Sin embargo, los hidrogeles de alginato reticulados iónicamente se pueden disolver al perder los cationes divalentes que los reticulan, dando lugar a una cinética de degradación no controlada y típicamente lenta *in vivo*.

La tasa de degradación y las propiedades mecánicas del hidrogel se consideran factores críticos en la formación de nuevos tejidos. Su degradación depende en gran medida del grado de oxidación, del pH y de la temperatura del medio (248) y se puede controlar manipulando la distribución del PM del polímero y su composición, mediante irradiación gamma o a través de la oxidación parcial de las cadenas de alginato, que se realiza típicamente con peryodato de sodio.

Estos diversos enfoques, solos o en combinación, pueden ser útiles para manipular las propiedades físicas de los hidrogeles y así desarrollar y modificar vehículos para el suministro de fármacos y el trasplante de células (249).

1.2.6. Aplicaciones históricas de los productos de alginato.

El alginato y sus geles presentan numerosas y dispares aplicaciones, constituyéndose como uno de los polímeros más versátiles para uso industrial.

- Industria alimentaria.

En la industria alimentaria, los hidrogeles de alginato han sido ampliamente utilizados como aditivos para la conservación de alimentos (250). Su capacidad como estabilizador y emulsionante es útil, por ejemplo, para la fabricación de helados o de sustitutos de alimentos bajos en grasas. El alginato también se usa como agente gelificante, ya que las mezclas de alginato y pectina gelifican con

independencia de su contenido en azúcar, pudiendo dar lugar a productos bajos en calorías. El alginato se modifica químicamente con PEG para permitir su aplicación en condiciones ácidas y para la unión de alimentos en hojuelas, troceados o molidos (251). Asimismo, los hidrogeles de alginato forman parte de rellenos y cubiertas de alimentos para preservarlos del crecimiento bacteriano (252) y se utilizan como espesantes, como ingrediente fundamental de salsas y productos enlatados, como estabilizadores de la espuma de cerveza y en la fabricación de sucedáneos del caviar (253).

- Industria textil.

El alginato también actúa como agente de adelgazamiento de corte en la industria textil y de impresión de papel debido a su alto rendimiento de color y nivel de impresión, siendo usado como espesante para la impresión de géneros y como impermeabilizante y fijador de color en los estampados.

- Industria farmacéutica.

Este polímero se aplica ampliamente en la industria farmacéutica como emulsificante en la formulación de jabones y lociones, como excipiente para medicamentos y para la composición de comprimidos y principios activos (254).

- Odontología.

En el campo de la Odontología se ha utilizado para la creación de impresiones dentales, ya que presenta facilidad de preparación a temperatura ambiente con un coste asequible (255).

1.2.7. Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles de alginato.

El alginato es de particular interés como biomaterial para una amplia gama de aplicaciones, especialmente como matriz de soporte o sistema de suministro para la reparación y regeneración de tejidos. Sus propiedades, probablemente relacionadas con su hidrofilia, en términos de biocompatibilidad, biodegradabilidad, no inmunogenicidad y capacidad quelante, han hecho que los hidrogeles de alginato se hayan utilizado ampliamente en una variedad de aplicaciones biomédicas.

Una ventaja crítica del alginato es su suave comportamiento gelificante, que permite la encapsulación de sustancias con un trauma mínimo, pudiendo usarse como vehículo de administración de fármacos para proteínas que promueven la regeneración de tejido mineralizado (256) o como portador de células trasplantadas (257).

Como ya se ha expuesto con anterioridad, las desventajas de este material incluyen que no se descompone naturalmente por las enzimas presentes en los mamíferos y, por tanto, tiene una degradación pobremente regulada. Además, las células no se adhieren naturalmente al alginato, aunque esto podría solucionarse mediante una serie de modificaciones bioquímicas (248,258,259). Durante la última década se han realizado importantes investigaciones para superar estos problemas y ampliar la utilidad de los hidrogeles de alginato.

1.2.7.1. Aplicaciones derivadas de su gelificación.

Debido a sus propiedades de gelificación, se ha encontrado potencial al uso de los hidrogeles de alginato como barreras protectoras, agentes formadores de volumen y sellantes, así como en la formación de apósitos de heridas.

- Barreras protectoras.

Los hidrogeles de alginato se han utilizado como antiácidos junto con los fármacos antagonistas H_2 en el tratamiento de reflujo gastroesofágico, ya que producen un gel viscoso por reacción con el ácido clorhídrico que da lugar a una barrera protectora que impide el ascenso del contenido ácido al esófago (260).

- Agentes formadores de volumen.

La estructura tridimensional porosa y la estabilidad *in vivo* de los hidrogeles de alginato podrían facilitar su integración en el tejido en el sitio del implante, con una baja probabilidad de fragmentación y migración, por lo que se ha propuesto su uso como materiales de relleno.

En un estudio experimental realizado en diez ovejas con inyección de hidrogel de alginato de calcio (HAC) en la submucosa a 2 cm del margen anal, se ha demostrado actividad fibroblástica y neovascularización, así como nula reacción a cuerpo extraño. Además, con el uso de partículas de diámetro mayores a 80 micrómetros (μm), no se produce migración lejos del lugar de la inyección (261). Esto podría suponer un gran potencial para su uso en pacientes con IF.

Debido a su gelificación y que es un polisacárido no digerible, podría ser incluido en el grupo de la fibra dietética, con capacidad como agente formador de volumen. Podrían ser beneficiosos para disminuir la absorción intestinal de

nutrientes, enlentecer el vaciado gástrico y favorecer la sensación de saciedad. Todo ello podría reducir la respuesta glucémica postprandial, especialmente en sujetos con IMC mayor de 25, por lo que ha sido propuesto clínicamente para el control de la DM tipo 2 y la obesidad (262).

- Agentes sellantes.

Becker et al. realizaron un estudio experimental para valorar la capacidad de inyectabilidad y la estabilidad del HAC como agente embolígeno en malformaciones vasculares, concluyendo su efectividad para la embolización endovascular de malformaciones arteriovenosas, aneurismas, hemorragias y para la reducción del flujo sanguíneo a tumores (263). Estos resultados fueron confirmados a largo plazo en otro estudio tras el seguimiento de los animales durante seis meses, objetivando que el tejido fibroso creado alrededor del alginato contribuyó al sellado efectivo del flujo (264).

También se ha descrito su utilización como refuerzo de suturas mecánicas en las resecciones pulmonares para la disminución de la fuga aérea. En un estudio prospectivo realizado en Francia sobre 66 pacientes se concluye que el HAC podría convertirse en una alternativa a otros materiales sintéticos utilizados para este fin, con mínima reacción granulomatosa a largo plazo (265). Posteriormente se publicó un ECA en el que no se ha conseguido demostrar una ventaja significativa de este refuerzo respecto a la no utilización de refuerzo de sutura (266).

En cuanto a las anastomosis colónicas, se ha publicado un estudio experimental acerca del uso de esponjas de alginato liofilizado, objetivando posibles ventajas al reducir la inflamación y promover la formación temprana de depósitos de colágeno, sin incrementar las adherencias o la incidencia de estenosis (267).

- Apósitos de heridas.

El tratamiento de las heridas es una necesidad común en muchas facetas de la medicina y los apósitos para heridas a base de alginato ofrecen características ventajosas, mostrando beneficios en la absorción de fluidos y en la formación de tejido de granulación (268).

Los apósitos tradicionales, tales como las gasas, proporcionan principalmente una función de barrera que mantiene las heridas secas debido a la evaporación del exudado y evita la entrada de patógenos. Sin embargo, los apósitos modernos como los de alginato proporcionan un microambiente fisiológicamente húmedo, minimizan la infección bacteriana, promueven la hemostasia y facilitan la curación (269).

Existen apósitos de alginato en forma seca, como las esponjas, que absorben el fluido y se usan comúnmente para tratar heridas con gran volumen de exudación. Sin embargo, los apósitos de alginato en forma de gel se producen típicamente mediante gelificación de una solución de alginato reticulada de forma iónica con Ca^{2+} . El gel evita que las heridas se sequen, conduciendo entre otras cosas a una mejor reparación cosmética.

Las propiedades antimicrobianas de los apósitos juegan un papel clave en el proceso de reparación de las heridas, dado que estas a menudo constituyen un microambiente favorable para la colonización por microorganismos que da lugar a infección y retraso en la curación. El alginato se ha combinado con clorhidrato de quitosano para formar apósitos antiadhesivos y antibacterianos. Se han realizado ensayos *in vitro* con células estromales mesenquimatosas humanas, demostrando estabilidad y ausencia de toxicidad e inflamación, así como una alta actividad antibacteriana contra *Escherichia Coli*, y demostrando así que los hidrogeles de alginato con clorhidrato de quitosano se pueden proponer como

una nueva alternativa para mejorar la cicatrización crónica de heridas (270). En estudios en ratas también se ha propuesto que las mezclas de alginato con quitosano proporcionan un ambiente de curación húmedo, con fácil aplicación y eliminación (271).

La incorporación de plata en apósitos de alginato también ha aumentado su actividad antimicrobiana y antioxidante (272). Se ha publicado un estudio preclínico sobre el tratamiento de úlceras diabéticas en ratas con alginato asociado a plata y nicotinamida, demostrando que esta asociación tiene propiedades antibactericidas y un alto poder de cicatrización a nivel histológico, especialmente frente a *Escherichia Coli* y *Staphylococcus Aureus* (273).

También se han diseñado apósitos basados en fibras de alginato reticuladas con iones zinc, ya que dichos iones pueden presentar efectos inmunomoduladores y antimicrobianos, con mayor migración de queratinocitos y mayores niveles de factores de crecimiento endógenos (274). Asimismo, se han publicado estudios sobre hidrogeles de alginato combinados con cobre para mejorar la cicatrización de las heridas, demostrando potencial desde el punto de vista antimicrobiano (275).

Por otra parte, se ha trabajado sobre apósitos basados en alginato más funcionales y bioactivos, que tuviesen el objetivo de acelerar la cicatrización de heridas (276,277). Además de controlar la exudación por intercambio iónico, los alginatos parecen activar a macrófagos y monocitos en el lecho de las heridas, generando las señales inflamatorias características de las heridas en proceso de curación, como la Interleucina 6 (IL-6) y el TNF- α . Estudios *in vitro* han examinado el efecto del HAC sobre el comportamiento celular, comprobando que aumenta la proliferación de fibroblastos en las primeras 48 horas, aunque a costa de una disminución en la de queratinocitos (278).

Se han publicado ECA que han demostrado el perfil de seguridad de un apósito quirúrgico de alginato aplicado de forma profiláctica en heridas de pacientes sometidos a procedimientos arteriales abiertos en extremidades inferiores, aunque no se ha conseguido demostrar una disminución de la tasa de complicaciones (279).

Sin embargo, en revisiones sistemáticas de ECA, se han comparado los efectos del alginato con apósitos alternativos sin alginato para el tratamiento de las úlceras por presión (268) y úlceras venosas de los pies (280), sin haber podido demostrarse su superioridad.

1.2.7.2. Aplicaciones farmacéuticas.

Como ya ha sido expuesto anteriormente, el uso convencional del alginato en la industria farmacéutica incluye su actuación como agente espesante, formador de gel y estabilizador, desempeñando un papel importante en los productos farmacéuticos de liberación controlada. El enfoque clásico para la administración de fármacos, mediante píldoras por vía oral o inyecciones subcutáneas, puede conducir a concentraciones inaceptablemente altas y, por tanto, a efectos secundarios graves y baja eficiencia (281). El objetivo sería un suministro altamente localizado de pequeñas cantidades de fármaco durante períodos de tiempo sostenidos con una exposición mínima de los demás tejidos. Las investigaciones recientes nos hacen pensar que los hidrogeles de alginato podrían ser útiles para este fin.

- Administración de fármacos de pequeño peso molecular.

Los hidrogeles de alginato han sido investigados para el suministro de gran variedad de fármacos de bajo PM. Aunque los hidrogeles de alginato son típicamente nanoporosos, con tamaños de poro de unos cinco nanómetros (249), las moléculas más pequeñas pueden difundir rápidamente a su través. Sin embargo, la cinética de liberación de fármacos de bajo PM desde los hidrogeles de alginato se puede controlar regulando sus interacciones a través de enlaces covalentes (282) o iónicos (283).

De hecho, se ha logrado el suministro controlado y localizado de agentes antineoplásicos de diferentes formas. Por ejemplo, el metotrexato, un fármaco aniónico, se incorpora dentro de los poros de los hidrogeles de alginato y no interactúa con el polímero, por lo que se libera rápidamente por difusión simple; la doxorubicina se une de forma covalente y se libera mediante hidrólisis; la mitoxantrona interactúa iónicamente con el alginato y solo se libera tras la disociación del complejo iónico del gel (283).

También es posible modular la liberación de fármacos hidrófobos a través de perlas de gel anfifílicas, como ocurre con la teofilina (284). La liberación sostenida de teofilina también se ha logrado a partir de microesferas de alginato incorporadas en nanotubos de carbono, mejorando la estabilidad mecánica de los geles pero sin afectar a la estructura y morfología de las microesferas, careciendo así de citotoxicidad significativa y abriendo las puertas a la posibilidad de administración a colon e intestino (285).

El alginato también ha sido ampliamente estudiado para la administración de fármacos en combinación con quitosano, por ejemplo para la administración de fármacos a intestino delgado y colon (239), para mejorar la localización dérmica y liberación del ácido retinoico a dicho nivel (286) o para la administración por

vía oral de metronidazol o amoxicilina para la erradicación del *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) (287). La capa externa del gel de alginato protege las nanopartículas cargadas de amoxicilina en el entorno gástrico y facilita las interacciones de la amoxicilina específicamente en los espacios intercelulares, que es el sitio de infección del *H. Pylori* (288).

- Administración de proteínas.

El mercado de los fármacos proteicos está creciendo rápidamente debido al desarrollo de la tecnología del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante. El alginato es un excelente candidato para el suministro de fármacos proteicos, ya que las proteínas pueden incorporarse en condiciones relativamente suaves que minimicen su desnaturalización y así protegerse de la degradación. Debido a esto, se han investigado varias estrategias para controlar la velocidad de liberación de proteínas desde los hidrogeles de alginato.

En general, los fármacos proteicos se degradan rápidamente tras su inyección, en horas, cuando se encuentran unidos a hidrogeles de alginato debido a la porosidad y naturaleza hidrofílica de los mismos y mostrando, por tanto, baja eficiencia de encapsulación y rápida liberación. Sin embargo, esto puede mejorarse mediante técnicas de reticulación o encapsulación o bien optimizando las interacciones proteína-hidrogel (289).

Los factores de crecimiento que se unen a la heparina, como el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) o el Factor Básico de Crecimiento de Fibroblastos (bFGF), exhiben una unión similar y reversible a los hidrogeles de alginato, lo que permite una liberación sostenida y localizada (290,291). Así, por ejemplo, la liberación de VEGF se controla mediante la disolución de su unión iónica con el alginato (292), por tanto esta liberación puede manipularse

alterando la velocidad de degradación de los geles, por ejemplo, con el uso de alginato parcialmente oxidado (291).

La mayoría de los sistemas de administración de fármacos están diseñados para funcionar en condiciones estáticas. Sin embargo, muchos tejidos, como el vascular o muscular, son dinámicos desde el punto de vista mecánico, por lo que la liberación de factores de crecimiento desde el alginato puede controlarse activamente en función de estas señales mecánicas, habiéndose demostrado *in vivo* una mejora significativa del número de vasos sanguíneos cuando los hidrogeles cargados con VEGF se sometieron a estimulación mecánica cíclica (290).

Otras proteínas que se han estudiado para ser liberadas desde los hidrogeles de alginato son otras moléculas angiogénicas, como los factores de crecimiento que no se unen a la heparina, proteínas como la lisozima y quimotripsina (293) o proteínas aniónicas lábiles a los ácidos, como la insulina que, al evitarse su desnaturalización en el entorno ácido gástrico (294) se puede obtener una liberación sostenida a pH intestinal (295).

1.2.7.3. Cultivo celular.

Los hidrogeles de alginato presentan una fácil adaptación como sistemas de cultivo, por lo que cada vez se utilizan más en estudios biomédicos para el cultivo de células de mamíferos. La falta de receptores para alginato en las células de mamífero junto con su baja absorción de proteínas permite que estos materiales sirvan como una pizarra en blanco sobre la cual se pueden incorporar modelos altamente específicos y cuantitativos para la adhesión celular. Además, los hallazgos básicos descubiertos con estudios *in vitro* se pueden traducir fácilmente

in vivo debido a la biocompatibilidad y la fácil introducción del alginato en el cuerpo.

Hasta la fecha, los hidrogeles de alginato usados con mayor frecuencia como sustrato de cultivo celular *in vitro* han sido los modificados con péptidos RGD, habiendo podido controlar el fenotipo de mioblastos (244), condrocitos (296), osteoblastos (297), folículo ovárico (298), así como células estromales de médula ósea (254,299). Sin embargo, los diferentes tipos de células pueden reaccionar de manera diferente a estas señales, ya que los hepatocitos, por ejemplo, tienden a aumentar la diferenciación al disminuir la densidad del ligando de adhesión, mientras que las células endoteliales muestran una diferenciación mejorada a niveles intermedios de ligando (300). También se ha visto que el alginato-RGD con péptidos cíclicos presenta una mejor diferenciación osteogénica de las células madre respecto al alginato-RGD modificado con péptidos lineales (301).

El destino celular puede manipularse con la combinación de señales de ligando y señales solubles liberadas de los hidrogeles, por ejemplo, el calcio (302). El calcio liberado desde los hidrogeles puede variar simplemente cambiando la composición de alginato, ya que los alginatos con alto contenido en unidades M se unen al calcio con menos fuerza y, por tanto, exponen a las células a niveles elevados de este ion, lo que resulta en inhibición de la fusión celular.

Las propiedades mecánicas de los geles pueden influir en la respuesta de las células a los péptidos de adhesión presentados. La rigidez del hidrogel de alginato modifica la adhesión y morfología de los condrocitos (303) y la proliferación, apoptosis y diferenciación de preosteoblastos (304). Además, la rigidez del gel controla la capacidad de las células para generar fuerzas de tracción y esto, a su vez, impulsa la entrada en el ciclo celular.

Estudios recientes que utilizan hidrogeles de alginato como sustrato para el cultivo de células 3D han revelado ideas clave sobre las células madre y la

biología del cáncer. Se ha demostrado que el destino de las células madre mesenquimales está controlado por el módulo elástico de los hidrogeles de alginato-RGD en los que se encapsularon. Sorprendentemente, y en contraste con los sistemas de cultivo en dos dimensiones, el control sobre el destino de las células madre se relacionó con el número de enlaces formados entre el hidrogel y las células, así como las alteraciones en los receptores que las células utilizaron para adherirse a los péptidos RGD, es decir, las células reorganizaron activamente en la nanoescala a los ligandos de adhesión presentados por los geles (305). Además, el microambiente tumoral 3D (es decir, la encapsulación en hidrogeles de alginato-RGD) alteró de forma significativa el modo en que las células cancerosas enviaron señales a los vasos sanguíneos, lo que podría conducir al desarrollo de nuevas terapias antiangiogénicas contra el cáncer (306).

1.2.7.4. Ingeniería de tejidos mediante la administración de proteínas y células.

Los hidrogeles de alginato se han explorado en las últimas décadas como vehículos para la administración de proteínas o poblaciones celulares, tanto para su localización como para el control de su destino, y así poder participar en la regeneración de tejidos (307).

Para su liberación, existen límites en cuanto al tamaño de un agente regenerativo para poder liberarse desde los hidrogeles de alginato mediante difusión, debido a su tamaño de poro. La mayoría de las proteínas difunden fácilmente desde los hidrogeles de alginato, incluso en ausencia de degradación del gel, aunque la liberación puede acelerarse con la degradación del mismo. Incluso las moléculas demasiado grandes para tener una liberación significativa basada en difusión, podrían liberarse al degradarse el hidrogel (291).

- Vasos sanguíneos.

La red de vasos sanguíneos es fundamental para el transporte de oxígeno y nutrientes, la eliminación de productos de desecho y el tráfico de células madre y progenitoras, que son fundamentales para el desarrollo embrionario y la reparación de heridas en el adulto (308). La formación de nuevos vasos sanguíneos es crucial para la ingeniería de tejidos y constituye una alternativa prometedora para pacientes con obstrucción de flujo sanguíneo por enfermedad coronaria o enfermedades arteriales periféricas. La neovascularización se puede lograr mediante el trasplante de células, el suministro de moléculas angiogénicas o una combinación de ambos.

Los hidrogeles de alginato han sido ampliamente utilizados como vehículo para el suministro de moléculas angiogénicas, tales como los factores de crecimiento que se unen a la heparina, como el VEGF y el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF). De hecho, se ha demostrado que la inyección directa de hidrogeles de alginato en el tejido muscular isquémico conduce a la liberación a largo plazo de VEGF y a la formación de gradientes de VEGF en el tejido circundante, guiando la formación de nuevos capilares y conduciendo al alivio de la isquemia tisular (290).

El suministro secuencial de VEGF seguido por el de PDGF usando hidrogeles de alginato ha resultado en una mayor formación, maduración y función de los vasos sanguíneos cuando se inyectaron en las extremidades posteriores y miocardio isquémicos de ratones (309,310). Parece que el VEGF juega un papel importante en el inicio de la angiogénesis, mientras que el PDGF promueve la maduración de los capilares resultantes en vasos más grandes y más funcionales. En general, el VEGF se libera más rápido que el PDGF, aunque se ha visto que se puede ralentizar la liberación del VEGF con la encapsulación en microesferas (311).

Aunque se han demostrado los beneficios del trasplante de células en la neovascularización, el trasplante de células endoteliales o células progenitoras endoteliales no ha sido efectivo en ensayos clínicos debido a la muerte masiva de las células trasplantadas, la integración insuficiente en el huésped y el reclutamiento deficiente de las células del músculo liso del huésped para promover la madurez y formación de vasos sanguíneos. Sin embargo, la administración conjunta de VEGF con hidrogeles de alginato o en conjunto con la Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1), junto con el trasplante de células endoteliales, ha aumentado significativamente el número de vasos sanguíneos formados por las células endoteliales trasplantadas (312). Además, las células progenitoras endoteliales trasplantadas en vehículos formados por alginato-RGD y VEGF promovieron activamente la adhesión y migración hacia el exterior de dichas células y su dispersión en los tejidos isquémicos. Los ratones que de otro modo sufrirían una autoamputación completa de una extremidad posterior isquémica demostraron una estructura y función normal de la extremidad con este nuevo enfoque de administración (313).

- Hueso.

Los hidrogeles de alginato han mostrado potencial en la regeneración ósea mediante la administración de factores osteoinductores, células formadoras de hueso o la combinación de ambos. Los hidrogeles de alginato tienen ventajas para la regeneración de huesos y cartílagos, ya que presentan capacidad para introducirse en el cuerpo de manera mínimamente invasiva, pueden rellenar defectos de forma irregular, son fácilmente modificables a través de ligandos de adhesión y presentan una liberación controlada de factores de crecimiento que impulsan la regeneración ósea, como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) (314,315). También se está explorando la entrega de múltiples factores, ya sea en combinación o secuencia (316).

Sin embargo, los hidrogeles de alginato no actúan en las etapas iniciales de la regeneración sin fijación ni son inherentemente degradables en condiciones fisiológicas, destacando la necesidad de controlar su degradación para que los geles residuales no interfieran con la regeneración.

El control de la cinética de degradación de los hidrogeles de alginato puede influir en la formación de nuevos tejidos, mediante el aporte de factores de crecimiento y péptidos de adhesión celular con una tasa de degradación apropiada para promover la formación de tejido por las células trasplantadas. El uso de hidrogeles de alginato-RGD que se degradan de forma acelerada, en meses, para trasplantar osteoblastos conduce a una mayor y mejor formación ósea significativamente mayor que los hidrogeles que se degradan más lentamente. Sin embargo, la degradación demasiado rápida del gel conduce a una pérdida prematura del soporte celular y a una formación ósea mínima por las células trasplantadas (304). Los hidrogeles de alginato-RGD mejoraron significativamente la formación de hueso en ratones *in vivo* por los osteoblastos trasplantados (317), en comparación con el alginato no modificado. Además, el cotrasplante de condrocitos primarios y osteoblastos en ratones usando geles de alginato-RGD permitió la formación de estructuras en forma de placa de crecimiento, que podrían usarse potencialmente para reemplazar las epífisis disfuncionales (318).

También se pueden aportar factores de crecimiento. Si la tasa de degradación del gel es adecuada y existe liberación de factores de crecimiento, como la BMP-2 y el factor de crecimiento transformante (TGF), se mejora de forma significativa la osteogénesis (319). Estos hallazgos indican que las señales físicas y químicas pueden funcionar sinérgicamente para regular la formación de tejidos.

Para mejorar la formación de tejido óseo, el alginato también se ha combinado con calcio (320), quitosano o con materiales inorgánicos como la hidroxiapatita (321), fosfato de calcio o colágeno (322).

- Cartílago.

La ingeniería de tejidos comienza a mostrar potencial en la regeneración de cartílago. Los hidrogeles de alginato han demostrado utilidad en el trasplante de células condrogénicas en implantes faciales de modelos animales (323) y los hidrogeles de alginato macroporosos con geometrías predefinidas han permitido la formación de cartílago en ratones con la geometría deseada (324).

Se ha demostrado utilidad de los hidrogeles de alginato en la reconstrucción traqueal a través de la siembra de condrocitos en mallas, siendo esencial esta entrega localizada de las células para la formación del neocartílago (325).

El uso de células madre en la regeneración del cartílago es muy atractivo. La encapsulación en alginato puede regular la diferenciación de las células madre, pudiendo mejorar la condrogénesis mediante la introducción de factores solubles y señales biofísicas en los sistemas de cultivo celular 3D (326). El alginato-RGD puede mejorar en gran medida las interacciones adhesivas con los condrocitos, lo que permite el control del fenotipo celular. Estos hidrogeles fueron inyectados en ratones de una manera mínimamente invasiva y fueron efectivos en la ingeniería de cartílago *in vivo* (327).

- Otros tejidos y órganos.

También se está investigando la capacidad de los hidrogeles de alginato para mediar la regeneración y la ingeniería de otros tejidos y órganos.

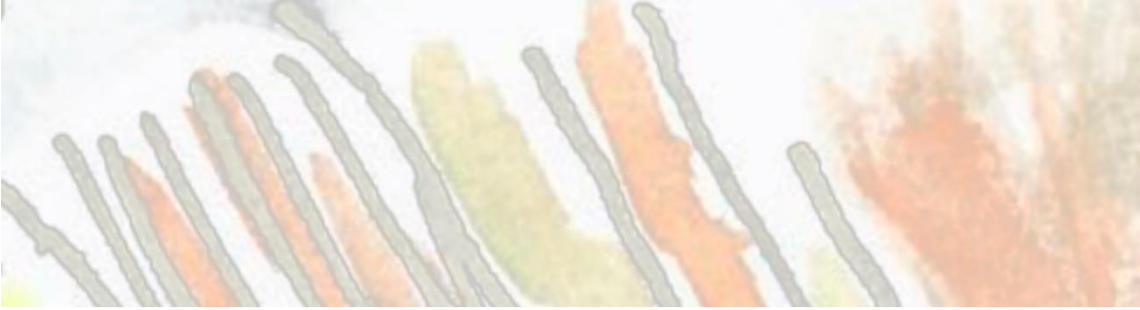
Las estrategias actuales para la regeneración del músculo esquelético incluyen el trasplante celular, la administración de factores de crecimiento o una combinación de ambos (328). Se han utilizado combinaciones de alginato-RGD con VEGF y factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) para modular la angiogénesis y la miogénesis, con el objetivo de mejorar la supervivencia *in vivo* de mioblastos en tejido muscular dañado, aumentando la regeneración de las fibras musculares en el sitio de la herida (329).

Los hidrogeles de alginato también se han investigado para la reparación de los sistemas nerviosos central y periférico, tanto en lesiones de médula espinal en ratas (243), en nervios ciáticos de gatos (330) y en huecos nerviosos que no podían suturarse (331). Los hidrogeles de alginato pueden ser útiles para las terapias neurales basadas en células, ya que las células madre neurales derivadas de ratones cultivadas en perlas de alginato de calcio mantienen su capacidad de diferenciación (332).

La ingeniería de tejidos también presenta potencial en la regeneración de tejido hepático. Los hidrogeles de alginato que encapsulan hepatocitos pueden ofrecer una plataforma adecuada para desarrollar hígado bioartificial, ya que son fácilmente manipulables y pueden crioconservarse (333). La naturaleza hidrofílica de los geles de alginato permite la siembra eficiente de hepatocitos, al tiempo que mantiene altas funciones hepatocelulares (334).

Asimismo, la ingeniería de tejidos ha estudiado el trasplante de aloinjertos y xenoinjertos de islotes pancreáticos encapsulados en un esfuerzo por curar la DM tipo 1, utilizando los hidrogeles para dar protección contra el sistema inmunitario del huésped y así evitar el uso de medicamentos inmunosupresores, habiéndose demostrado su aplicación con éxito en modelos animales (335). Sin embargo, se cree que la inestabilidad de las perlas de alginato es un factor limitante para lograr la supervivencia a largo plazo de los islotes trasplantados *in vivo*, lo que

ha provocado continuas investigaciones sobre el uso de diferentes aminoácidos como material de recubrimiento y el uso de varios métodos de microfabricación (336).



Motivo y justificación



CAPÍTULO 2

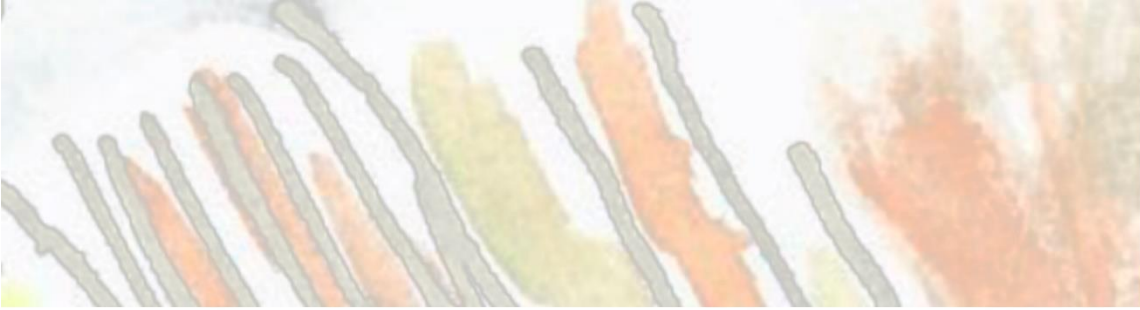
2. MOTIVO Y JUSTIFICACIÓN.

Basándonos en la bibliografía existente y tal y como queda expuesto en la introducción, podemos afirmar que hoy en día no existe un tratamiento de elección para el manejo de los pacientes con enfermedad fistulosa compleja de origen criptoglandular que aúne, por una parte, una tasa de curación elevada sin recidivas posteriores y, por otra, una ausencia de afectación de la continencia.

El abordaje del trayecto fistuloso mediante sellado parece haber encontrado su sitio a lo largo del último lustro, no habiendo quedado todavía esclarecido cuál es el mejor tipo, ya sea mediante factores de crecimiento, células madre, colágeno, etc. Ninguno de ellos ha demostrado ausencia de efectos secundarios con tasas de curación altas y escasa recidiva a largo plazo.

Por otra parte, existen múltiples publicaciones acerca de las aplicaciones médicas de los hidrogeles y, en concreto, del hidrogel de alginato de calcio. Gracias a sus propiedades como agente sellante y formador de volumen, aumentando la vascularización a nivel local y mejorando la cicatrización, además de por su idoneidad para la administración mediante inyección, nos encontramos ante un material de andamiaje con gran potencial como gel para el tratamiento de la fístula anal.

Estos datos nos llevan a pensar que está muy justificado el comprobar si el uso del hidrogel de alginato de calcio es factible y seguro como sellante para el tratamiento de las fístulas perianales complejas de origen criptoglandular. Dicha aplicación podría suponer el inicio de una nueva vía para el tratamiento de la fístula perianal compleja de origen criptoglandular.



Hipótesis y objetivo



CAPÍTULO 3

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO.

3.1. Hipótesis.

La enfermedad fistulosa perianal compleja de origen criptoglandular es una enfermedad invalidante cuyo tratamiento hoy en día todavía presenta incógnitas. Aunque disponemos de escasa información y resultados con gran variabilidad, se ha propuesto el sellado de trayectos fistulosos como un tratamiento prometedor que evita la realización de un tratamiento quirúrgico invasivo.

Las publicaciones existentes acerca de las aplicaciones médicas del hidrogel de alginato de calcio como agente sellante, formador de volumen y potenciador de la angiogénesis y cicatrización nos llevan a pensar que su uso estaría justificado en este campo.

Por todo lo anterior, manejamos la hipótesis de que el uso del hidrogel de alginato de calcio es factible y seguro como tratamiento sellante de las fístulas perianales complejas de origen criptoglandular.

3.2. Objetivo.

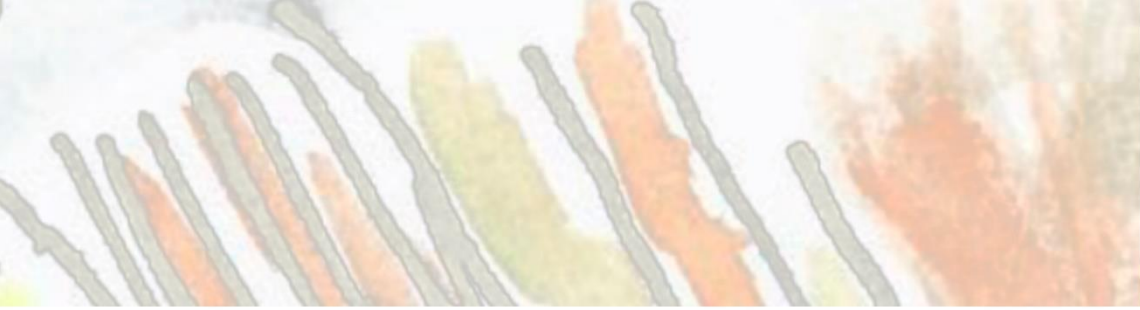
3.2.1. Objetivo primario.

El objetivo principal es evaluar la factibilidad y seguridad de la terapia mediante hidrogel de alginato de calcio en la enfermedad fistulosa perianal compleja de origen criptoglandular mediante la evaluación de los acontecimientos adversos

(AA) relacionados con el producto en investigación y su clasificación en cuanto a gravedad y relación con el producto en estudio.

3.2.2. Objetivos secundarios.

- Evaluar la eficacia desde el punto de vista clínico, definiendo el cierre parcial o total de la fístula perianal tras un mes, tres meses, seis meses y un año de la administración del agente sellante.
- Evaluar el porcentaje de sujetos con curación de la fístula perianal mediante EEA o RMN al año del tratamiento.
- Evaluar el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta el cierre completo de la FPA con epitelización cutánea.
- Evaluar las variables que puedan tener relación con la curación.
- Evaluar el grado de incontinencia fecal mediante el test de Wexner tras un mes, tres meses, seis meses y un año del tratamiento.
- Evaluar el dolor mediante la EVA tras un mes, tres meses, seis meses y un año del tratamiento.
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario SF-36 versión 2 en la visita basal y tras un año del tratamiento.



Material y método



CAPÍTULO 4

4. MATERIAL Y MÉTODO.

4.1. Diseño del estudio.

Se trata de un ensayo clínico, fase I-IIa, abierto y prospectivo, con código EUDRACT 2015-000494-12, para evaluar la factibilidad y seguridad de la aplicación del hidrogel de alginato de calcio en el tratamiento de la enfermedad fistulosa perianal de origen criptoglandular.

4.2. Lugar del estudio.

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR).

4.3. Población del estudio.

La población del estudio incluyó a los pacientes con fístula perianal de origen criptoglandular que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

4.3.1. Criterios de inclusión.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron las siguientes tres condiciones:

- Firma del consentimiento informado (CI).
- Edad mayor a 18 años.
- Presencia de una fístula perianal de origen criptoglandular tutorizada por un setón, pudiendo existir como máximo un OFE abierto y un OFI. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían presentar dicho setón tutorizando el TF durante un periodo de tiempo de al menos tres meses.

4.3.2. Criterios de exclusión.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaban alguna de las siguientes condiciones:

- Negativa a la firma del consentimiento informado o retirada de la misma.
- Imposibilidad de cumplimiento del seguimiento.
- Pacientes que estuviesen recibiendo en ese momento cualquier fármaco en investigación o lo hubiesen recibido en los tres meses previos.

- Alergia al alginato.
- Escala ASA (American Society of Anesthesiologists) grado IV.
- Embarazadas. En caso de posibilidad de embarazo, se realizó test de gestación y no se incluyó a las pacientes en caso de positividad del mismo.
- Antecedentes de radioterapia en la zona perineal.
- Diagnóstico o sospecha de EII.
- Inmunosupresión (IS), neoplasia activa en el momento de la inclusión o durante el año previo o positividad para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- No localización del OFI en el momento del procedimiento quirúrgico.
- FPA simples, como las submucosas, subcutáneas o las FPA-IE bajas, salvo asociación con incontinencia fecal.
- Estenosis anal que impidiese la exploración de la fístula perianal.
- Colecciones interpuestas o coexistentes no drenadas mayores a 2 cm. En estos casos se realizó una exploración quirúrgica con drenaje y recolocación del setón, confirmando mediante exploración física y prueba de imagen (EEA o RMN) la resolución de la colección o una disminución de la misma a menos de 2 cm. El tiempo mínimo entre la recolocación del setón y la realización de la nueva prueba de imagen fue de al menos tres meses.

- Fístulas recto-vaginales.
- Fístulas de origen diferente al criptoglandular (enfermedad de Crohn, radioterapia, etc.).

Además de por estos criterios, tampoco fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes en los que no fue posible la realización del procedimiento quirúrgico antes de 24 semanas tras la visita de selección.

4.3.3. Tamaño muestral.

Dada la ausencia de datos sobre la factibilidad y seguridad del sellado de fístulas anales mediante hidrogel de alginato de calcio, se diseñó este estudio piloto, fase I-IIa, con un tamaño muestral acorde a un ensayo clínico en dicha fase (337).

La ausencia de datos previos acerca de la eficacia del tratamiento no permitió establecer el tamaño muestral teniendo en cuenta consideraciones de potencia y significación estadística. Se incluyeron veinte pacientes con unos criterios de selección muy estrictos y mediante muestreo de tipo no probabilístico, es decir, teniendo en cuenta a todos los pacientes revisados en las consultas de Cirugía Colorrectal del HUVR.

4.3.4. Cronología del estudio.

El estudio fue desarrollado a lo largo de un periodo de tiempo de tres años y cinco meses incluyendo diferentes etapas, que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 1).

Etapa	Periodo	Duración	Personal	Lugar
<i>Elaboración del marco lógico del estudio. Entrega de documentación y reuniones de organización</i>	Desde junio de 2016 a mayo de 2018	1 año y 11 meses	IP y colaboradores	Despacho de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR
<i>Screening y reclutamiento de los pacientes</i>	Desde mayo a noviembre de 2018	7 meses	Facultativos de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR	Consultas externas de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR
<i>Preparación del fármaco en investigación</i>	Desde mayo a noviembre de 2018	7 meses	Técnico del IBIS	Laboratorio del IBIS
<i>Tratamiento</i>	Desde mayo a noviembre de 2018	7 meses	IP y colaboradores	Quirófanos de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR
<i>Seguimiento y recolección de datos</i>	Desde mayo de 2018 a noviembre de 2019	1 año y 7 meses	Facultativos de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR	Consultas externas de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR

Tabla 1. Etapas de desarrollo de estudio. IP: Investigador Principal; IBIS: Instituto de Biomedicina de Sevilla.

4.4. Visitas del estudio.

Una vez elaborado el marco lógico del estudio, que incluyó el diseño del protocolo de investigación y el manual del investigador y su aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUVR (Anexo I) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (Anexo II), se desarrollaron siete visitas.

Las visitas realizadas se desglosan a continuación:

- Visita -1 (preevaluación): en ella se recogieron los datos basales de los pacientes y se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión.
- Visita 0 (selección): fue la visita de reclutamiento, en la que se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de los de exclusión, con la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes seleccionados (Anexo III).

Las visitas -1 y 0 se realizaron de forma simultánea en todos nuestros pacientes.

- Visita 1 (intervención quirúrgica): en ella se realizó el procedimiento quirúrgico, se rellenó el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (Anexo IV) y se cumplimentó el *check list* del procedimiento (Anexo V).
- Visitas 2, 3, 4 y 5 (visitas de seguimiento): cuatro visitas (al mes, tres meses, seis meses y doce meses de la intervención quirúrgica). En ellas se valoró la presencia de posibles AA, medicación o intervenciones concomitantes y la eficacia del tratamiento desde el punto de vista clínico, así como el registro de la valoración del dolor mediante la EVA (Anexo VI) y de la IF mediante el *score* de Wexner (Anexo VII). Además de lo anterior, en la última visita se registró la curación ecográfica de la FPA y se obtuvo el cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2 (Anexo VIII).

El cronograma de desarrollo del estudio se muestra en la siguiente figura (Figura 14).

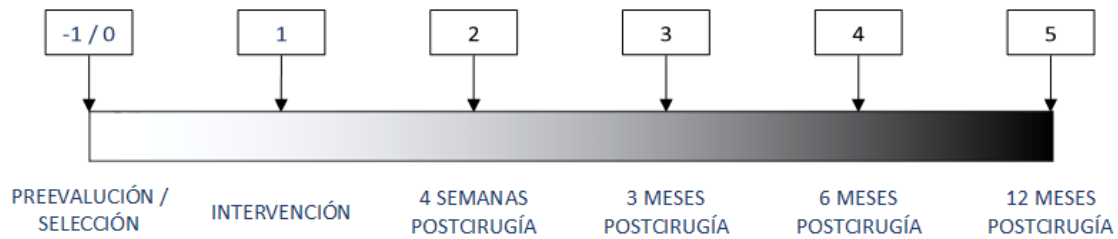


Figura 14. Cronograma de visitas del ensayo clínico.

4.5. Visita de preevaluación (visita -1).

Los pacientes que participaron en el estudio fueron seleccionados en las consultas externas por parte de los cirujanos de la Unidad de Cirugía Colorrectal del HUVR de Sevilla.

Tras valorar la presencia de los criterios de inclusión y ausencia de los de exclusión, se interrogó a los pacientes acerca de sus antecedentes médicos y quirúrgicos y datos basales acerca de la FPA.

4.6. Reclutamiento (visita 0).

En la visita de reclutamiento se comprobó nuevamente que los pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y, tras ello, todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por duplicado, entregándoles una copia del mismo.

Además, se mantuvo un registro de todos los pacientes considerados para su participación en el estudio, los seleccionados y los excluidos, así como el motivo de exclusión. A los pacientes seleccionados se les asignó un número de forma individual comenzando por el 01.

Una vez realizada la selección, se solicitó el estudio preanestésico, se incluyó al paciente en Lista de Espera Quirúrgica (LEQ) y se registraron las valoraciones basales que serán especificadas posteriormente, tanto en el CRD como en la historia digital del paciente.

4.6.1. Duración del reclutamiento.

El reclutamiento tuvo lugar desde mayo a noviembre del año 2018, durante un periodo de siete meses.

4.6.2. Valoraciones llevadas a cabo durante el reclutamiento.

Durante la visita de reclutamiento se llevaron a cabo las siguientes valoraciones basales:

- Recogida de datos demográficos: iniciales, edad y sexo.
- Recogida de datos clínicos: hábitos tóxicos, antecedentes médicos relevantes (destacando la hipersensibilidad al producto de sellado), intervenciones quirúrgicas previas y medicación concomitante.
- Recogida de datos sobre la enfermedad anorrectal: meses de evolución, drenaje previo de abscesos perianales, presencia y número

de sedales previos, tratamientos quirúrgicos realizados previamente sobre la FPA y número, así como presencia y número de recidivas.

- Recogida de datos exploratorios: exploración física general, incluyendo IMC, y datos exploratorios perianales (inspección y palpación del OFE, localización horaria de OFE y OFI en litotomía y distancia al margen anal, expresados en un esquema).
- Evaluación de las pruebas complementarias (proctoscopia, EEA y/o RMN), indicando el tipo de FPA según la clasificación de Parks y valorando la presencia de cavidades interpuestas no drenadas.
- Valoración de la calidad de vida basal mediante el test SF-36 versión 2.
- Valoración del dolor según la Escala Visual Analógica (EVA).
- Valoración de la IF basal mediante la escala de Wexner.

4.7. Administración del producto (visita 1).

4.7.1. Producto en investigación.

- Alginato sódico de viscosidad media (MVG) (*Sigma Aldrich, Darmstadt, Alemania*).
- D-gluconato de calcio (*Sigma Aldrich, Darmstadt, Alemania*).

4.7.2. Método de preparación.

El técnico de laboratorio del IBIS llevó a cabo la preparación del hidrogel de alginato de calcio, siguiendo los siguientes pasos:

- Cálculo de la cantidad de alginato y gluconato a diluir en el volumen final de agua mili-Q para obtener una concentración al 4 y 0.6% (masa / volumen) respectivamente.
- Pesado de dicha cantidad de alginato calculada y disolución del mismo en la mitad del volumen final de agua mili-Q, dejándolo reposar durante una noche para disminuir la formación de burbujas.
- Pesado de la cantidad correspondiente de gluconato de calcio y disolución del mismo en el resto del volumen de agua mili-Q.
- Adición de un tercio del gluconato de calcio en el recipiente del alginato, agitando con el unguator durante dos minutos con un máximo de 100 gramo (g) de producto a un régimen de revoluciones por minuto (rpm) grado 5 (1450 rpm).
- Repetición del mismo proceso otras dos veces más hasta obtener una mezcla de alginato y gluconato totalmente transparente.
- Esterilización de la mezcla resultante mediante autoclave a 121 grados centígrados (°C) durante 20 minutos.
- Envasado en campana en condiciones de esterilidad en jeringas de 5 mililitros (ml).

4.7.3. Acondicionamiento y etiquetado del fármaco del estudio.

El material de acondicionamiento incluyó las jeringas estériles y su etiqueta impresa, así como las instrucciones de utilización y el apartado del manual del investigador que recoge las características farmacoterapéuticas.

El etiquetado (Figura 15) se realizó según los principios de Buena Práctica Clínica (BPC) y la normativa local, de acuerdo a lo dispuesto en el punto 13 del anexo I del Real Decreto (RD) 1591/2009 y punto 8 del anexo II del RD 1662/2000, conteniendo la siguiente información:

- Código del ensayo.
- Nombre y dirección del laboratorio de fabricación.
- Nombre y teléfono de contacto del investigador responsable.
- Vía de administración.
- Código asignado al paciente.
- Fecha de fabricación y de caducidad.
- Número de lote.
- Indicaciones: “Producto de un solo uso”, “Producto estéril”.
“Esterilización en autoclave a 121°C”, “Envasado en campana”.
“Conservación a temperatura de 4 – 8°C, con estabilidad de al menos 30 días”, “No irradiar”, “No utilizar si el envase está dañado”.






EXCLUSIVAMENTE PARA INVESTIGACIONES CLÍNICAS	
Código del ensayo:	HAS-15
Centro destinatario:	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Médico responsable:	Dr. Fernando de la Portilla de Juan
Teléfono de contacto:	955012292
Nombre / Dirección fabricante:	IBIS Sevilla
Vía administración:	Intralesional
Código paciente:	
Fecha fabricación:	
Fecha caducidad:	
Lote Nº:	
Producto de un solo uso 	
Producto estéril Esterilización en autoclave a 121°C. Envasado en campana. 	
Conservación a temperatura de 4-8°C, con estabilidad de al menos 30 días. No irradiar.	
No utilizar si el envase está dañado	

Figura 15. Etiqueta identificativa del fármaco del ensayo.

4.7.4. Conservación y eliminación de la medicación del estudio.

La conservación del producto se realizó a una temperatura comprendida entre los 4 y 8°C, con una estabilidad de al menos treinta días.

El administrador de la medicación (personal del laboratorio del IBIS) elaboró registros adecuados de la recepción y distribución de la medicación enviada a nuestro centro.

Todas las jeringas de la medicación del estudio, tanto las utilizadas como las no utilizadas, fueron devueltas al laboratorio.

4.7.5. Procedimiento de tratamiento.

4.7.5.1. Preparación preoperatoria.

La preparación preoperatoria incluyó los siguientes pasos:

- Ingreso el día previo de la intervención quirúrgica, a las 20:00 h.
- Confirmación del cumplimiento de todos los requisitos especificados en la valoración preanestésica.
- Preparación mecánica la noche previa a la intervención con enema de limpieza tipo *Casen* (dihidrogenofosfato de sodio anhidro 139 mg/ml / hidrogenofosfato de disodio anhidro 32 mg/ml).
- Retirada del vello en un círculo de unos 5-10 cm alrededor del ano el día de la intervención previamente a la ducha.
- Ducha de todo el cuerpo con jabón antiséptico de clorhexidina jabonosa al 4% (o povidona yodada jabonosa al 4% en pacientes alérgicos) el día de la intervención previamente al traslado a quirófano.

4.7.5.2. Aplicación intraoperatoria.

El procedimiento anestésico tuvo lugar mediante anestesia loco-regional con Bupivacaína hiperbárica a dosis de 6-10 mg en función de la duración estimada del procedimiento y a criterio del anestesista.

La profilaxis antibiótica se llevó a cabo durante la inducción anestésica siguiendo las recomendaciones de las guías para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas (PRIOAM) del HUVR, mediante la administración intravenosa de 2 gramos de Amoxicilina – Clavulánico o, en pacientes alérgicos, 2 gramos de Cefuroxima.

El procedimiento quirúrgico incluyó los siguientes pasos:

- Preparación del cloruro cálcico al 10% para su inyección mediante aspirado con jeringa del contenido de su envase (Figura 16).

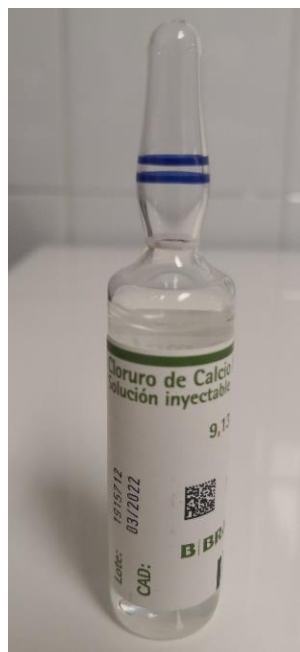


Figura 16. Cloruro de calcio.

- Preparación del alginato para su inyección mediante aspirado con jeringa del contenido de su envase (Figura 17).



Figura 17. Hidrogel de alginato preparado para su inyección.

- Colocación del paciente en posición de litotomía en la mesa quirúrgica.
- Medidas de asepsia quirúrgica sobre la región operatoria mediante la aplicación de Clorhexidina solución alcohólica al 2%, o Povidona yodada al 10% en pacientes alérgicos, dejando el tiempo necesario para su secado.
- Exploración del OFE, OFI y TF mediante inspección y palpación y la utilización de un anoscopio, sin recurrir a la utilización de ningún producto, incluyendo el agua oxigenada o la povidona yodada, para

evitar artefactos sobre la aplicación posterior del producto en investigación.

- Retirada del setón y canalización del TF mediante estilete.
- Legrado del TF mediante la introducción de una gasa impregnada en suero salino por el OFI hasta su extracción por el OFE y realización de movimientos en forma de sierra con la misma.
- Aplicación del cloruro de calcio al 10% a través del OFE hasta objetivar su salida por el OFI y obturación del OFI para evitar la salida del material inyectado.
- Aplicación del alginato, dejando de ejercer presión a nivel del OFI, hasta objetivar salida parcial de la solución de alginato a través del OFI.
- Cierre del OFI mediante un punto de sutura con material reabsorbible trenzado del 3/0 (Figura 18).
- Extirpación del OFE con bisturí eléctrico y cierre del mismo con material reabsorbible trenzado del 3/0.
- Colocación de un apósito oclusivo externo de gasa estéril en la herida del OFE.

Tras realizar el procedimiento, se recogió toda la información en la hoja operatoria de la historia digital del paciente y en el CRD y se cumplimentó el documento de *check list* de la intervención. La vinculación del lote del producto

con el paciente se realizó mediante la colocación de la pegatina correspondiente con los datos del producto en el lugar destinado para ello en el CRD.



Figura 18. Cierre del OFI.

4.7.5.3. Protocolo postoperatorio.

Los pasos estandarizados a seguir en el postoperatorio fueron los siguientes:

- Alta a las 24 horas de la intervención quirúrgica.
- Tratamiento antibiótico, en base a las recomendaciones establecidas en las guías para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas (PRIOAM) del HUVR, con Ciprofloxacino 500 miligramos (mg) / 12 horas (h) vía oral durante 14 días. En caso de alergia, se optó

por Amoxicilina - Clavulánico 875 mg - 125 mg / 8h vía oral durante 14 días.

- Tratamiento analgésico por vía oral: Paracetamol 1 g / 6 – 8 h durante 7 días y posteriormente de forma puntual en caso de ser necesario. En función del dolor, se podía añadir Ibuprofeno 600 mg / 8 h durante un máximo de 4 días.
- Reintroducción de la medicación habitual tras 12 horas de la realización del procedimiento quirúrgico.
- Dieta normal desde el primer día del postoperatorio.
- Administración de un laxante suave, del tipo lactulosa, en pacientes con hábito estreñido.
- Mantenimiento del apósito durante 48 horas. A partir de ese momento se permitió la ducha, aunque evitando bañarse en la playa o piscina al menos durante un mes.
- Lavado con agua y jabón de la zona y colocación de un pequeño apósito en caso de manchado, sin necesidad de curas.
- Limpieza tras las deposiciones con agua y jabón, evitando en la medida de lo posible el papel higiénico, aunque sí se permitió usar toallitas húmedas.
- Evitar el apoyo sobre la zona de la intervención durante al menos 72 horas. Posteriormente, durante al menos una semana, evitar la sedestación durante más de una hora consecutiva.

- Evitar traumatismos continuados sobre la zona tratada al menos durante tres meses tras la intervención (por ejemplo, la utilización de bicicleta o moto).
- Vigilancia y consulta ante dolor intenso, fiebre o inflamación.
- Revisión en la sala de curas de las consultas externas de Cirugía Colorrectal del HUVR una semana tras el alta.

4.7.6. Cumplimiento del tratamiento.

Debido a que el tratamiento fue administrado por el investigador, no se realizaron mediciones de cumplimiento del mismo, ya que en estos casos no es necesario. Sí se realizó un registro del cumplimiento de las indicaciones prescritas tras el alta hospitalaria.

4.8. Seguimiento (visitas 2, 3, 4 y 5).

El seguimiento se llevó a cabo a lo largo de cuatro visitas, en las que se realizaron una serie de valoraciones que se registraron en la historia digital del paciente y en el CRD.

4.8.1. Visita 2 (al mes de la intervención).

En la visita 2 se recogieron las siguientes valoraciones:

- Revisión clínica de la FPA: supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
- Evaluación y registro de AA.
- Revisión y registro de medicación concomitante.
- Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
- Valoración del dolor mediante la EVA.
- Valoración de la IF mediante la escala de Wexner.
- Registro de complicaciones desarrolladas durante el ingreso.
- Registro de si ocurrió caída del tapón sellante y, en caso de darse, cuando ocurrió.

4.8.2. Visita 3 (a los tres meses de la intervención).

En la visita 3 se recogieron las siguientes valoraciones:

- Revisión clínica de la FPA: supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.

- Evaluación y registro de AA.
- Revisión y registro de medicación concomitante.
- Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
- Valoración del dolor mediante la EVA.
- Valoración de la IF mediante la escala de Wexner.

4.8.3. Visita 4 (a los seis meses de la intervención).

En la visita 4 se recogieron las siguientes valoraciones:

- Revisión clínica de la FPA: supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
- Evaluación y registro de AA.
- Revisión y registro de medicación concomitante.
- Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
- Valoración del dolor mediante la EVA.
- Valoración de la IF mediante la escala de Wexner.
- Solicitud de la EEA o RMN de fin de estudio para su realización al año de la intervención, informando al paciente y solicitando la firma del consentimiento informado para la misma.

- Entrega del formulario del test de calidad de vida SF-36 versión 2 para ser cumplimentado y entregado en la última visita.

4.8.4. Visita 5 (al año de la intervención).

En la visita 5 se recogieron las siguientes valoraciones:

- Revisión clínica de la FPA: supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
- Evaluación y registro de AA.
- Revisión y registro de medicación concomitante.
- Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
- Valoración del dolor mediante la EVA.
- Valoración de la IF mediante la escala de Wexner.
- Recogida del cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2 cumplimentado.
- Evaluación de los resultados de la EEA o RMN de fin de estudio.
- Cierre del estudio y cumplimentación del documento de cierre del estudio.

En la Tabla 2 se resumen los datos recogidos durante la realización del estudio.

Procedimiento	V -1 / V0	V1	V2	V3	V4	V5
Datos demográficos	X					
Antecedentes personales	X					
Antecedentes de la FPA	X					
Exploración física	X					
Criterios de selección	X					
Consentimiento informado	X					
Test de embarazo (si precisa)		X				
SF-36 versión 2	X					X
EVA	X		X	X	X	X
Wexner	X		X	X	X	X
EEA / RMN	X					X
Intervención quirúrgica		X				
Revisión clínica			X	X	X	X
Registro de AA			X	X	X	X
Registro de medicación concomitante			X	X	X	X
Registro de intervenciones concomitantes			X	X	X	X
Cierre del estudio						X

Tabla 2. Criterios a valorar en cada visita. V -1: visita -1; V0: visita 0; V1: visita 1; V2: visita 2; V3: visita 3; V4: visita 4; V5: visita 5.

4.8.5. Medicación e intervenciones concomitantes.

Se permitió el uso de otras medicaciones o tratamientos diferentes a los especificados en el protocolo postoperatorio en los casos en los que fue necesario desde el punto de vista médico.

En su caso, los fármacos anticoagulantes y antiagregantes, se suspendieron antes de la intervención, según las indicaciones reflejadas en el estudio preanestésico y en función del riesgo hemorrágico, a criterio del anestesista.

No se permitió la administración de inmunosupresores ni de otros fármacos en fase de experimentación.

Se realizó un registro en el CRD e historia digital de toda la medicación prescrita y administrada a los pacientes, así como cualquier procedimiento realizado, desde el momento del inicio del estudio hasta la finalización del seguimiento.

4.8.6. Interrupción o abandono del seguimiento.

Los pacientes fueron informados de su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier causa.

Se establecieron como causas claras para el abandono a las siguientes:

- Retirada del consentimiento informado por parte del paciente.
- Decisión del médico.

- Enfermedad intercurrente que, a juicio del investigador, pudiese interferir con la realización del estudio o mermar la seguridad del paciente.
- Aparición de AA graves y/o muerte.
- Intervenciones quirúrgicas relacionadas con el proceso que pretendiesen tratar la fístula perianal. No se consideró criterio para el abandono a la necesidad de empleo de antibióticos durante un periodo limitado de tiempo.
- Realización de una técnica diferente a la determinada en el protocolo del estudio.
- Violación del protocolo del ensayo clínico.
- Pérdida del seguimiento porque el paciente dejase de acudir a las visitas.

Los pacientes retirados del estudio no fueron sustituidos ni volvieron a ser incluidos y se elaboró un registro de los mismos y del motivo del abandono.

4.9. Acontecimientos adversos.

4.9.1. Aspectos generales.

- Definición de acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial acontecida a un paciente o sujeto de una investigación

clínica tras ser tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Por tanto, la existencia de un AA no implica su relación con el fármaco administrado.

- Definición de reacción adversa (RA) o evento adverso (EA): cualquier funcionamiento defectuoso o alteración de las características o prestaciones de un producto sanitario, así como cualquier inadecuación del etiquetado o instrucciones de utilización. Por tanto, sería cualquier AA posiblemente, probablemente o definitivamente relacionado con el tratamiento en estudio.

- Las siguientes circunstancias no se consideraron AA:
 - Procedimientos médicos o quirúrgicos, tales como endoscopia o apendicectomía. Sin embargo, el proceso que motivó estos procedimientos, en lugar del propio procedimiento, sí se consideró AA.

 - Situaciones en las que tuvo lugar una experiencia médica no deseada, como un ingreso hospitalario por motivos sociales o por comodidad.

 - Fluctuaciones previstas de una enfermedad preexistente, en curso o detectada al comienzo del estudio y que no empeoró.

4.9.2. Clasificación de los acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos acontecidos durante el estudio fueron clasificados en base a diferentes criterios:

- Su relación de causalidad con el producto sanitario en investigación, solicitando a los investigadores que contestaran a la pregunta “¿considera usted que existe una posibilidad razonable de que el sellado haya producido el acontecimiento adverso?”.
- Su relación con el fármaco en investigación, siendo igualmente determinada por los investigadores en base a que su inicio tuviese lugar durante el primer mes tras la administración del producto en investigación.

En el caso concreto del absceso perianal y con el objetivo de determinar la relación con el producto de investigación, se establecieron las siguientes consideraciones:

- Si el absceso tuvo lugar en el primer mes tras la intervención y en el mismo sitio de inyección, se consideró un AA relacionado.
- Si el absceso ocurrió durante el primer mes y localizado en un sitio diferente al de inyección, se consideró un AA no relacionado con el procedimiento. En este caso el AA estaría relacionado con otro TF no localizado en la visita de *screening* y el paciente no debería haber sido incluido en el estudio.

- Si el absceso tuvo lugar tras un mes del tratamiento en la zona de la inyección, se consideró un AA no relacionado. Sería un AA relacionado con la no respuesta al tratamiento.
- Si el absceso apareció después del primer mes de la administración y en un lugar distinto al de la inyección, se consideró un AA no relacionado. Probablemente sería un AA en relación con otro TF no identificado en el *screening* y el paciente no debería haber sido incluido en el estudio.
- Su intensidad:
 - Leves: aquellos que no causaron limitación para las actividades habituales y no requirieron tratamiento adicional.
 - Moderados: aquellos que causaron cierta limitación de las actividades cotidianas y pudieron o no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.
 - Graves: aquellos que produjeron incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obligaron a tomar una actitud terapéutica adicional. Dentro de los AA graves destacan aquellos que cumplieron alguna de las siguientes condiciones:
 - Fallecimiento o amenaza para la vida del paciente.
 - Deterioro grave del estado de salud:
 - Hospitalización o prolongación de una hospitalización ya existente.

- Aumento clínicamente significativo de la duración de un procedimiento quirúrgico.
- Discapacidad o invalidez significativa o persistente.
- Intervención médica o quirúrgica para evitar una discapacidad o invalidez significativa.
- Sufrimiento fetal o cualquier anomalía o defecto de nacimiento.
- Daños indirectos debidos a un diagnóstico incorrecto, al resultado de un test diagnóstico *in vitro* o al uso de un producto de fertilización *in vitro* / reproducción asistida, utilizado de acuerdo a las instrucciones de uso del fabricante.

4.9.3. Acontecimientos adversos previstos o esperados.

Para determinar los AA previstos y dado que no existen publicaciones acerca de la utilización del HAC como agente sellante de FPA, nos basamos en un estudio de investigación de nuestro grupo realizado con otro producto de sellado en el que se objetivaron una serie de AA que podrían ser similares a los de nuestro estudio (215).

Los AA transitorios objetivados en dicho trabajo tras el procedimiento quirúrgico y hasta un mes posterior a su administración incluyeron:

- Dolor no controlado con la analgesia convencional prescrita.
- Fiebre con clínica perianal.
- Induración mantenida en la zona de inyección acompañada de signos inflamatorios.
- Sensación molesta de presión en el esfínter o con impedimento de la defecación.
- Sangrado asociado al procedimiento de inyección.
- IF de novo.
- Infección en la zona de inyección o adyacente, incluyendo el absceso con drenaje espontáneo.

4.9.4. Registro y seguimiento de los acontecimientos adversos.

A pesar de que, en base a la literatura existente, se consideraron improbables los AA derivados de la infusión de nuestro producto en investigación, se establecieron las medidas oportunas para su detección precoz y se tuvieron en cuenta todos los posibles AA, incluyendo la falta de eficacia y la sobredosis, los embarazos y los defectos observados en el producto en sí, en el envase, en el etiquetado o en las instrucciones de uso.

Su detección se realizó en cada una de las visitas de seguimiento mediante la notificación espontánea por parte del paciente o a través de preguntas genéricas del tipo “*¿ha notado algo desde la intervención?*” o “*¿ha tenido usted algún problema de salud desde la última visita clínica?*”.

La información fue registrada en la historia clínica digital y en el CRD, incluyendo la descripción del AA, su fecha de inicio y finalización, su intensidad, la existencia de relación causal, la acción tomada (ninguna, tratamiento, retirada del paciente del estudio) y el resultado (mejoría, recuperación, no recuperación, recuperación con secuelas, muerte).

El seguimiento fue realizado hasta su resolución, durante los 30 días posteriores a la administración del producto sanitario o hasta la consideración de irreversibilidad.

4.9.5. Notificación de los acontecimientos adversos.

La notificación se realizó siguiendo la legislación aplicable (documento Meddev 2.7/3, Revisión 3/5/2015: “*Guidelines on medical devices: Clinical investigations: serious adverse event reporting under Directives 90/385/EEC and 93/42/ECC*”) y siguiendo las indicaciones del Sistema de Vigilancia de Productos Sanitarios en cuanto a notificación de incidentes e incidentes potenciales acaecidos con productos sanitarios, registro, evaluación y adopción de medidas oportunas en orden a la protección de la salud y a la transmisión de estas medidas a la AEMPS (Anexo IX).

Las obligaciones de los investigadores respecto a la notificación de los AA incluyeron las siguientes:

- Notificación expeditiva de los casos individuales de AA graves o inesperados, de acuerdo con la definición de la norma EN ISO 14155, independientemente de su relación con el producto sanitario en investigación o de su aparición en nuestra investigación clínica, en otras investigaciones clínicas o en un contexto de uso diferente.
 - Las notificaciones fueron dirigidas a la AEMPS, a los órganos competentes de la Comunidad Autónoma de Andalucía y al CEIC del HUVR, con unos plazos máximos de notificación de quince días naturales, o siete días naturales en caso de muerte o peligro sobre la vida del sujeto, completando la información en los ocho días siguientes. Para ello, las notificaciones siguieron el formato estándar europeo y fueron redactadas en la lengua oficial del Estado (Directiva de ensayos clínicos de la UE, 2001/20/CE).
- Elaboración de los informes específicos *Posibles Acontecimientos Adversos Graves Inesperados* (PAAGIs) ante AA graves inesperados e imputables al producto de investigación.
- Realización de informes periódicos anuales hasta el final de la investigación, evaluando la seguridad del producto sanitario en investigación y siendo presentados a la AEMPS, a los órganos competentes de la Comunidad Autónoma de Andalucía y al CEIC del HUVR.

4.9.6. Garantías de seguridad y farmacovigilancia.

El procesado y fabricación del HAC cumplió todas las garantías exigidas por la AEMPS en cuanto a calidad, control, vigilancia y trazabilidad de la muestra para impedir la transmisión de enfermedades infecciosas, siendo el IP el responsable de garantizar su cumplimiento.

Para el análisis de riesgos dispusimos de una matriz de riesgo basada en la norma técnica UNE-EN 14971, específica para la gestión de riesgos para productos sanitarios (Tabla 3).

	Nivel gravedad	Frecuencia	Riesgo	Prevención	Balance riesgo / beneficio
Producto sanitario	Bajo	Remoto	Déficit en condiciones almacenaje	Almacenaje en entorno controlado	Aceptable
	Bajo	Remoto	Contaminación microbiana	Esterilidad	Aceptable
Preparación	Bajo	Ocasional	Mezcla errónea (no gelificación)	Elaboración por farmacéutico	Aceptable
	Bajo	Remoto	Utilización de dispositivos	Utillaje calibrado y certificado	Aceptable
	Moderado	Remoto	Elaboración con sustancias no estériles (contaminación microbiana)	Productos, contenedores y sistemas de transferencia estériles y esterilización al final	Aceptable
	Bajo	Remoto	Perfil de seguridad del producto	No potencial tóxico, amplio margen terapéutico, baja incidencia de RA relacionadas	Aceptable
	Bajo	Remoto	Cantidad preparada	3-10 unidades / lote	Aceptable
	Bajo	Ocasional	Conservación	4°C, 14 días	Aceptable
	Bajo	Ocasional	Caducidad	Aplicación próxima tras preparación	Aceptable
Administración	Bajo	Ocasional	Pérdida de la cadena de frío	Supervisión continua del almacenaje y transporte	Aceptable
	Bajo	Remoto	Tiempo hasta administración prolongado	< 24 h	Aceptable
	Bajo	Ocasional	Vía de administración	Intralesional	Aceptable

Tabla 3. Matriz de riesgo. T^a: temperatura.

4.10. Gestión de datos.

Se creó un archivo de documentación para todos los datos, que será conservado íntegro en papel y en soporte informático durante quince años tras la finalización del estudio.

Este archivo contiene los siguientes elementos:

- Copia del protocolo de investigación y del consentimiento informado, aprobados por el CEIC del HUVR, con todas las enmiendas.
- *Currículum vitae* del IP y de los investigadores colaboradores, así como el registro de sus firmas.
- Lista de identidad de los participantes.
- CRD.
- Registro de comunicaciones de AA graves.

4.11. Consideraciones éticas.

4.11.1. Cumplimiento del protocolo y sus modificaciones.

Se elaboró el protocolo de investigación del ensayo clínico siguiendo las directrices de la legislación vigente, respetando la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos, las normas de BPC y los principios enunciados en la

Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio y Seúl (2008).

Tanto el protocolo de investigación como las enmiendas al mismo fueron aprobados por el CEIC del HUVR y por la AEMPS, siguiendo la directiva sobre ensayos clínicos de la UE (2001/20/CE).

Los investigadores respetaron y cumplieron estrictamente lo dispuesto en el protocolo de investigación y no se reclutó ningún paciente antes de disponer de la aprobación del protocolo por los organismos mencionados.

4.11.2. Consentimiento informado.

Todos los sujetos participantes, antes de iniciar el estudio, fueron informados y otorgaron su consentimiento por escrito (Anexo III), entregándose una copia a cada participante.

Todos los pacientes fueron informados de la posibilidad de revocación de su consentimiento de participación, presentando este derecho en cualquier momento del desarrollo del estudio.

4.11.3. Confidencialidad.

La información difundida y obtenida para la puesta en marcha del presente estudio se considera confidencial y ha sido tratada en todo momento como tal.

Los sujetos del estudio fueron identificados con un código y solo los investigadores responsables del ensayo clínico tuvieron acceso a la información acerca de los datos personales y localización de los pacientes incluidos.

4.12. Análisis de datos.

4.12.1. VARIABLES DEL ESTUDIO.

4.12.1.1. Variables independientes.

- Sexo: varón o mujer.
- Edad: años cumplidos en la fecha de la visita de *screening*.
- IMC, expresado en kg/m².
- Hábito tabáquico: sí o no.
- Riesgo anestésico según la clasificación ASA.
 - ASA I: paciente sin ninguna alteración diferente del proceso localizado que precisa la intervención (paciente sano).
 - ASA II: paciente con alguna alteración o enfermedad sistémica leve o moderada que no produce incapacidad o limitación funcional.
 - ASA III: paciente con alteración o enfermedad sistémica grave que produce limitación funcional definida y en determinado grado.

- ASA IV: paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que constituye una amenaza constante para la vida y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
 - ASA V: pacientes terminales o moribundos, con unas expectativas de supervivencia no superiores a 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico.
 - ASA VI: pacientes clínicamente con muerte cerebral, que son atendidos mediante medidas de soporte para la obtención de órganos para trasplante.
- Presencia de comorbilidades: sí o no y tipo (hipertensión arterial - HTA-, dislipemia, DM, cardiovasculares, digestivas, neurológicas, respiratorias, uroginecológicas, psiquiátricas), así como el antecedente de tratamiento domiciliario (incluyendo antiagregantes) y los antecedentes quirúrgicos diferentes a los relacionados con el procedimiento fistuloso ano-rectal.
 - Tipo de FPA según la evolución clínica de la enfermedad, estableciendo las siguientes definiciones:
 - FPA primarias: se definieron como aquellas FPA sin antecedentes de tratamiento.
 - FPA persistentes: se definieron como aquellas FPA tratadas y que no presentaron curación o la presentaron durante un periodo menor a seis meses.

- FPA recidivadas: se definieron como aquellas FPA tratadas con reaparición de la clínica tras un periodo de curación mayor a seis meses.
- Número de recidivas de la enfermedad fistulosa: de 0 en adelante según el número de recidivas.
- Antecedente de drenajes de absceso perianal y número: de 0 en adelante en función del número de veces que se hubiese repetido ese tipo de procedimiento.
- Tipo de cirugía previa sobre la FPA (colocación de sedal, fistulotomía, fistulectomía, colgajo de avance, *plug*, LIFT o sellado) y número (de 0 en adelante en función del número de veces que se hubiese repetido ese tipo de procedimiento).
- Tiempo de evolución de la FPA, en meses.
- Localización de OFE y OFI (hemiano anterior, hemiano posterior) y distancia del OFE al margen anal, expresada en cm.
- Tipo de FPA según los hallazgos de la EEA: FPA-IE, FPA-TE, FPA-SE, FPA-EE.
- Número de semanas entre la colocación del sedal y la prueba de imagen.

4.12.1.2. Variables dependientes.

- Factibilidad:
 - Se definió como la proporción entre el número de pacientes a los que se les realizó la inyección cumpliendo todos los pasos del protocolo respecto al total de individuos que fueron sometidos a la intervención quirúrgica (pacientes reclutados).

- Seguridad:
 - La posibilidad de AA fue valorada y registrada en todas las visitas del seguimiento, considerando al procedimiento como seguro si durante el desarrollo y seguimiento no se detectaron AA graves relacionados con la terapia.

 - Se establecieron las siguientes definiciones:
 - Incidencia acumulada de AA: se definió como la proporción entre el número de pacientes con AA y el número de pacientes susceptibles al comienzo del estudio (población de seguridad).

 - Tasa de incidencia de AA: se definió como el cociente entre el número de pacientes con AA durante el periodo de seguimiento y la suma de todos los tiempos de observación.

- Las variables recogidas fueron las siguientes:
 - Número de AA totales.
 - AA leves: incidencia acumulada de AA leves, tasa de incidencia de AA leves, incidencia de AA leves relacionados con el tratamiento.
 - AA moderados: incidencia acumulada de AA moderados, tasa de incidencia de AA moderados, incidencia de AA moderados relacionados con el tratamiento.
 - AA graves: incidencia acumulada de AA graves, tasa de incidencia de AA graves, incidencia de AA graves relacionados con el tratamiento.
 - AA relacionados o atribuidos (incidencia acumulada y tasa de incidencia) y AA no relacionados o atribuidos.
 - Número de AA resueltos.
 - Número de casos de expulsión del tapón sellante: se interrogó a los pacientes en la primera visita del seguimiento acerca de si habían percibido o evidenciado la pérdida del tapón sellante.

- Efectividad: se definió clínicamente en cada visita de seguimiento siguiendo los siguientes criterios:
 - Curación clínica:
 - Completa (respondedor): ausencia de supuración y manchado por el OFE y reepitelización completa del mismo tras un año del sellado.
 - Parcial (respondedor parcial): ausencia de supuración y manchado por el OFE sin reepitelización completa del mismo tras un año del sellado.
 - No curación o fracaso (no respondedor): supuración y/o manchado por el OFE tras un año del sellado.
 - Supuración: se consideró si durante la exploración clínica durante cualquier visita existió salida espontánea o a la expresión de material purulento.
 - Manchado: se consideró si durante la exploración clínica durante cualquier visita existió salida espontánea o a la expresión de otro tipo de líquido diferente a pus (seroso o serohemático).
 - Curación ecográfica:
 - Completa: cierre del OFE que impide la instilación de agua oxigenada diluida al 50%, además de la ausencia de colecciones e imágenes hiperecogénicas que sugieran la existencia de pus en la ecografía sin contraste.

- Parcial: OFE abierto sin identificación del TF, tanto tras instilación de agua oxigenada diluida al 50% como ante imposibilidad de introducción del catéter en el OFE para su administración. También se consideró curación ecográfica parcial a la mejoría en las características y tipo de FPA respecto a las basales sin llegar a cumplir los criterios de curación ecográfica completa.
 - No curación: presencia de OFE abierto e identificación del TF tras instilar agua oxigenada diluida al 50%, con las mismas características y tipo que antes de efectuar el tratamiento.
- Tiempo hasta la curación completa: se definió como el tiempo transcurrido entre la aplicación del producto y la declaración de curación completa sin recidiva posterior.
- Tiempo hasta la mejoría: se definió como el tiempo transcurrido en meses entre la aplicación del producto y la declaración de la curación parcial sin recidiva posterior.
- Fiebre: se consideró fiebre a una temperatura axilar termometrada superior a 38°C.
- Empastamiento: se consideró cuando a la exploración en cualquier visita se evidenció un estado edematoso o de dureza superficial o profunda en la piel circundante al sitio quirúrgico.
- IF: fue evaluada mediante el *score* de Wexner, teniendo en cuenta el estado basal del paciente.

- Dolor: fue evaluado mediante la EVA, teniendo en cuenta el estado basal del paciente.
- Calidad de vida: fue evaluada mediante el cuestionario SF-36 versión 2, teniendo en cuenta el estado basal del paciente.

4.12.2. Grupos de datos analizados.

Se definieron los siguientes subgrupos de análisis:

- Grupo seguridad: se encuentra formado por todos los pacientes incluidos en el estudio que recibieron el tratamiento del ensayo.
- Grupo por intención de tratar (IT): incluye a todos los pacientes que recibieron el tratamiento del estudio y cuentan con al menos un valor postbasal de eficacia, con independencia del grado del cumplimiento del protocolo. En este subgrupo también se tienen en consideración, por tanto, los abandonos prematuros, que serían considerados como fracasos del tratamiento.
- Grupo conforme al protocolo (PP): incluye a todos los pacientes que cumplieron el protocolo sin desviaciones importantes. Por tanto, también se incluyen en este subgrupo a los pacientes que abandonaron el estudio por falta de eficacia o por AA relacionados.

4.12.3. Tratamiento de datos y análisis estadístico.

Los datos fueron introducidos en programas de entrada de datos que garantizaron la integridad de la información y que cumplieron con las directivas de validación de datos y *software* publicados por las agencias reguladoras.

El plan de análisis fue ultimado antes del cierre de la base de datos. Para el análisis de datos se utilizó el paquete *IBM® SPSS® Statistics* versión 25, considerando significancia estadística a $p < 0,05$.

Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó mediante medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles, con el intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% y el rango (mínimo y máximo) o P50 [P25-P75], tras haber verificado la normalidad de las mismas con el test Shapiro - Wilk y la homocedasticidad mediante el test de Levene.

Los datos demográficos y las características basales se resumieron de forma descriptiva.

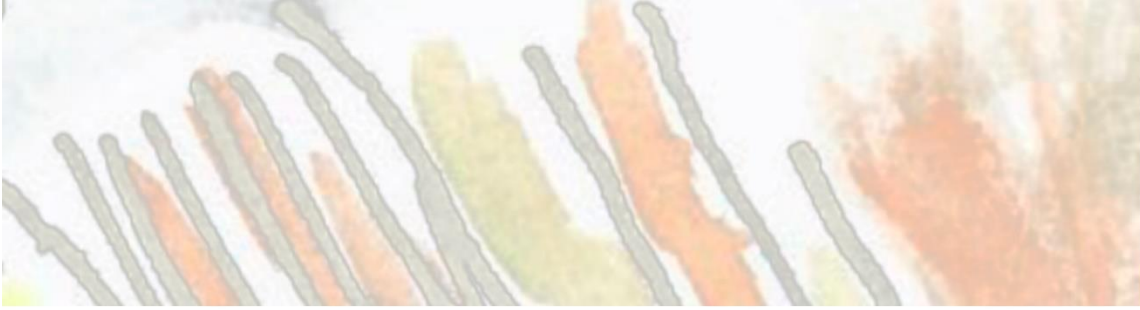
En el análisis principal de eficacia se presentaron las tasas de curación de la FPA. Para evaluar el tiempo hasta que tuvo lugar la curación (curación total + curación parcial) se utilizaron curvas de Kaplan Meier.

Para determinar la posible relación estadística entre la variable curación y las variables categóricas se optó por la prueba chi cuadrado o por la prueba exacta de Fisher, para las variables cuantitativas continuas paramétricas por la prueba de la t de Student y para las no paramétricas por la U de Mann-Whitney. En los

casos en los que se objetivó relación estadísticamente significativa con la variable curación, esta se cuantificó mediante el test de regresión logística binaria.

Para determinar los cambios en la escala de calidad de vida entre la visita basal y la visita fin de estudio se utilizó el test t de Student para muestras relacionadas para las variables con distribución normal y el test de Wilcoxon para medidas repetidas para las variables no paramétricas.

El análisis de seguridad se realizó según la medición de la incidencia acumulada y las tasas de incidencia de AA, de AA relacionados y no relacionados, de AA graves, moderados y leves y de AA que motivaron la retirada del paciente del estudio. Todos los AA se resumieron utilizando estadísticos descriptivos, incluyendo el número total de pacientes y el número que experimentó el AA, empleando la terminología del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA).



Resultados



5. RESULTADOS.

- El reclutamiento de los pacientes tuvo lugar entre mayo y noviembre del año 2018.
- En la **visita de preevaluación** se eligieron 31 pacientes.
- En la **visita de screening** se seleccionaron 25 de los 31 pacientes tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- Los 25 pacientes seleccionados fueron explorados quirúrgicamente, sólo pudiendo realizarse el **tratamiento** según el protocolo establecido en 20 de ellos.
- Los 20 pacientes completaron el **seguimiento** según el calendario previsto, conformando las poblaciones de análisis IT, PP y seguridad.

En la siguiente figura (Figura 19) se muestra el diagrama de flujo del estudio.

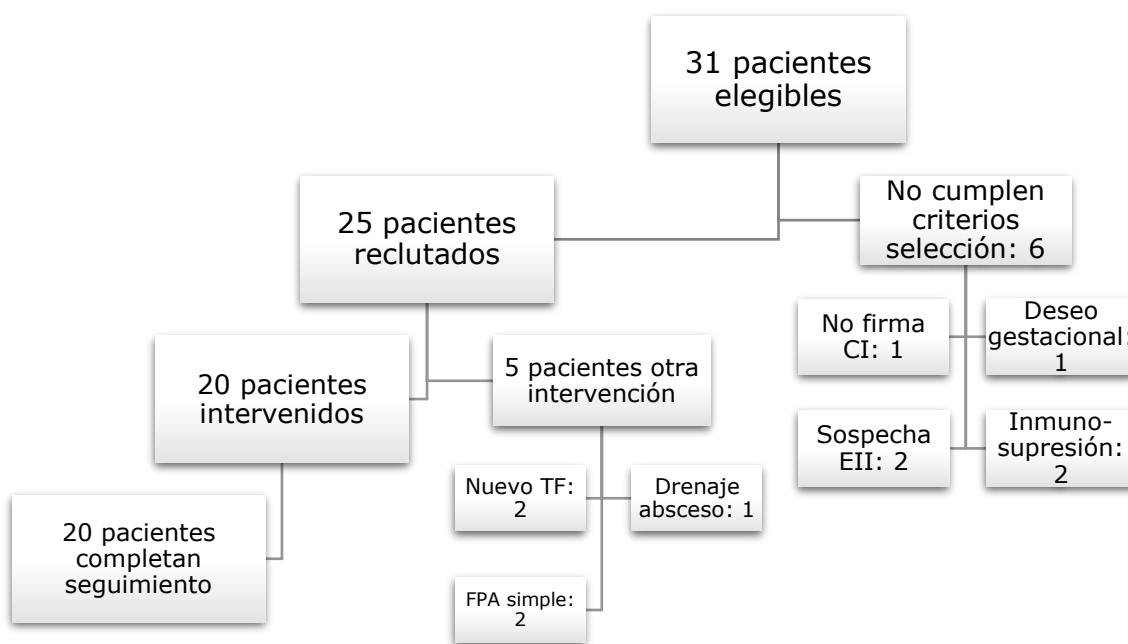


Figura 19. Diagrama de flujo del estudio.

5.1. Datos basales.

5.1.1. Datos demográficos.

5.1.1.1. Sexo.

La distribución de los pacientes según el sexo fue la siguiente (Figura 20):

- Varones, el 70% (catorce pacientes).
- Mujeres, el 30% (seis pacientes).

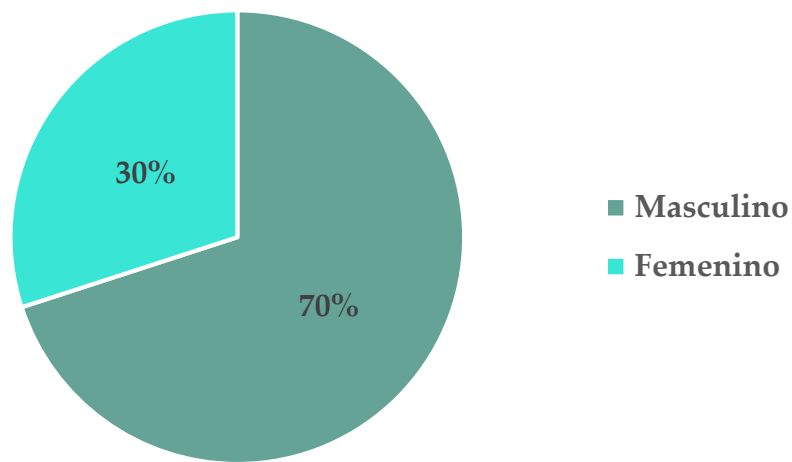


Figura 20. Distribución según sexo del paciente.

5.1.1.2. Edad.

La edad media fue de 50,25 años \pm 12,37.

De los veinte pacientes que completaron el seguimiento (Figura 21):

- ≤ 20 años, el 0%.
- > 20 años y ≤ 40 años, el 25% (cinco pacientes).
- > 40 años y ≤ 60 años, el 50% (diez pacientes).
- > 60 años, el 25% (cinco pacientes).

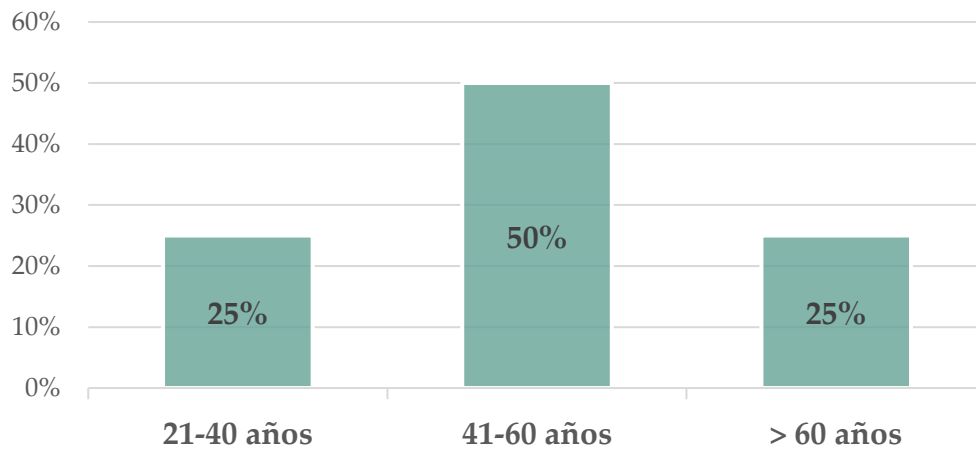


Figura 21. Distribución de pacientes por rango de edad.

5.1.1.4. Índice de Masa Corporal.

El IMC medio fue de $28,28 \pm 4,04 \text{ kg/m}^2$.

La distribución según el IMC fue la siguiente (Figura 22):

- Normopeso ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$), el 20% (cuatro pacientes).
- Sobrepeso ($> 25 \text{ y } \leq 30 \text{ kg/m}^2$), el 45% (nueve pacientes).
- Obesidad ($> 30 \text{ kg/m}^2$), el 35% (siete pacientes).

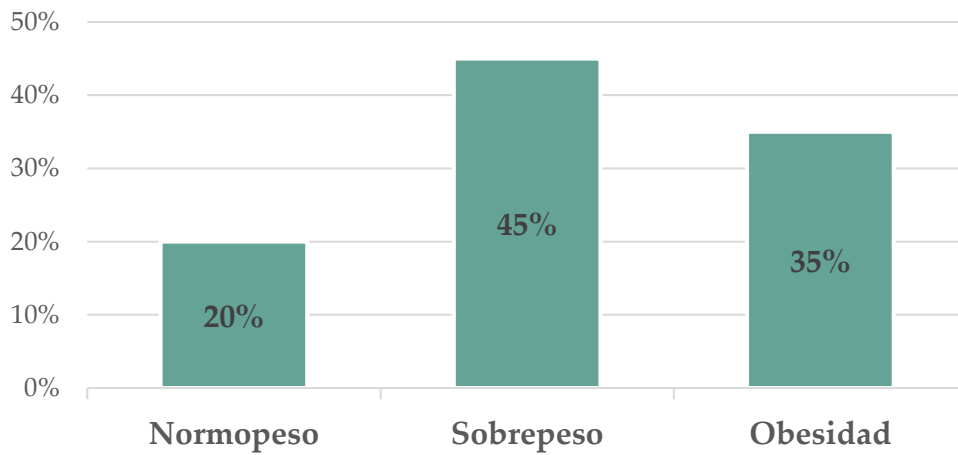


Figura 22. Distribución de la población del estudio según el IMC.

5.1.1.5. Hábito tabáquico.

La distribución según el hábito tabáquico de los pacientes fue la siguiente (Figura 23):

- Fumadores activos, el 40% (ocho pacientes).
- No fumadores, el 60% (doce pacientes).

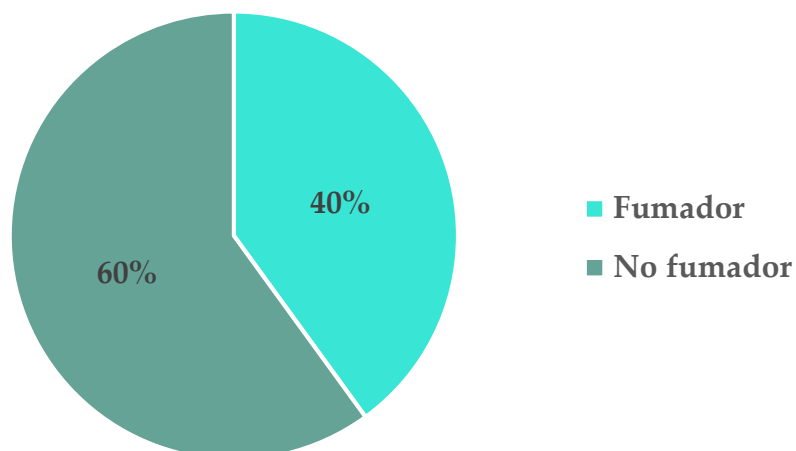


Figura 23. Distribución de la población del estudio según el hábito tabáquico.

5.1.1.6. Riesgo anestésico según la clasificación ASA.

Los resultados en cuanto a riesgo anestésico fueron (Figura 24):

- ASA I, el 15% (tres pacientes).
- ASA II, el 80% (dieciséis pacientes).
- ASA III, el 5% (un paciente).

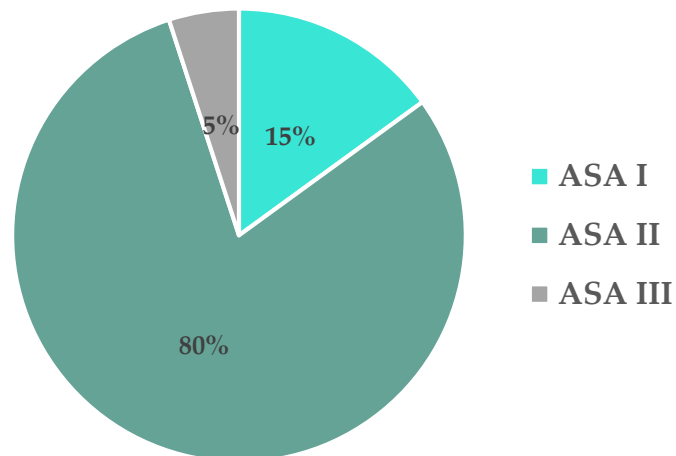


Figura 24. Distribución de los pacientes según su clasificación ASA de riesgo anestésico.

5.1.1.7. Comorbilidades.

La distribución de las comorbilidades de los pacientes fue la siguiente:

- Alergias medicamentosas, el 25% (cinco pacientes).
- Comorbilidades médicas, el 75% (quince pacientes) (Tabla 4 y Figura 25).

- Antecedente de intervenciones quirúrgicas no relacionadas con la FPA, el 70% (catorce pacientes).
- Antecedente de toma de medicación domiciliaria habitual, el 65% (trece pacientes).
- Antecedente de toma de fármacos antiagregantes plaquetarios, el 5% (un paciente).

Comorbilidad	Número absoluto	Frecuencia relativa entre las comorbilidades (%)	Frecuencia relativa entre el global (%)
<i>HTA</i>	3	20	15
<i>Dislipemia</i>	5	33,3	25
<i>DM</i>	1	6,7	5
<i>Cardiovascular</i>	1	6,7	5
<i>Digestiva</i>	3	20	15
<i>Neurológica</i>	1	6,7	5
<i>Respiratoria</i>	4	26,7	20
<i>Uroginecológica</i>	5	33,3	25
<i>Psiquiátrica</i>	2	13,3	10

Tabla 4. Distribución de las comorbilidades médicas.

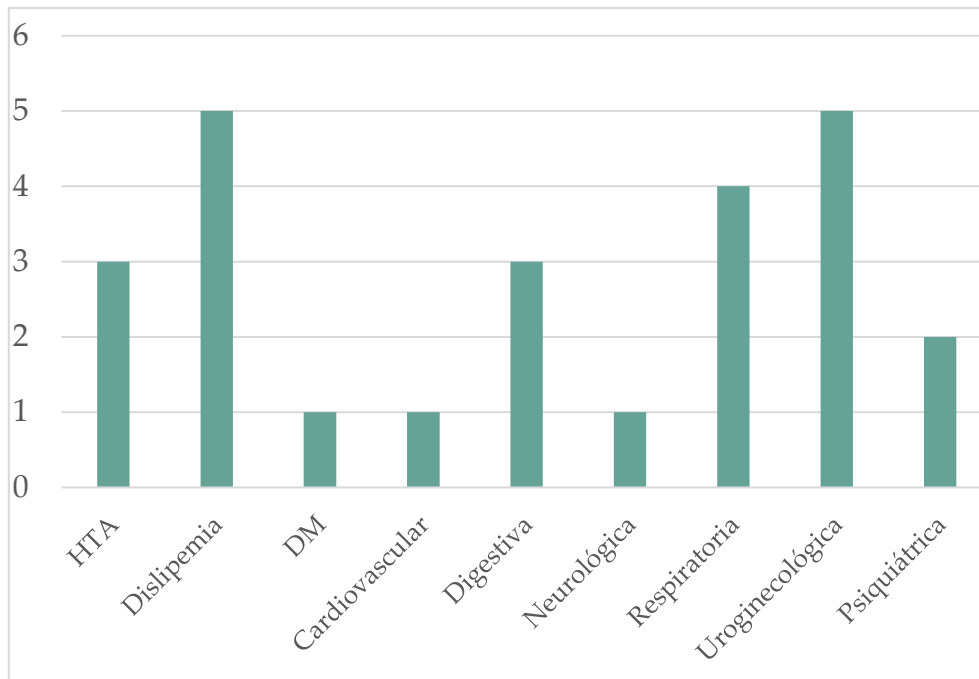


Figura 25. Número de pacientes afectados por comorbilidades médicas.

5.1.2. Datos de la fístula perianal y su sintomatología.

5.1.2.1. Tipo de fístula perianal según la evolución clínica de la enfermedad.

La clasificación de las FPA en función de su evolución clínica se muestra en la siguiente figura (Figura 26).

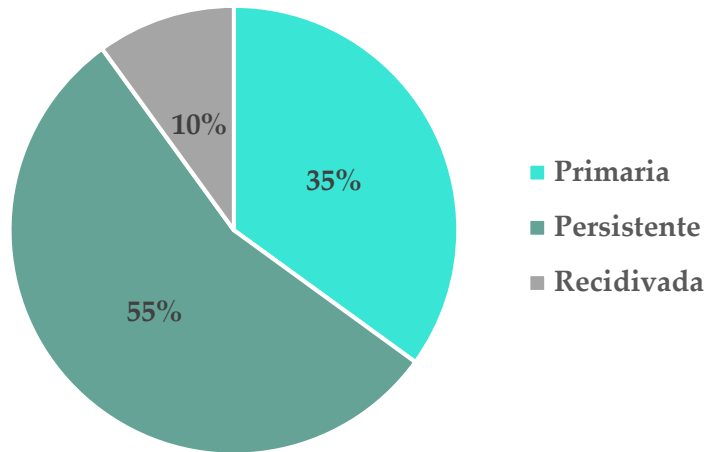


Figura 26. Tipo de FPA según la evolución clínica de la enfermedad.

- FPA primarias, el 35% (siete pacientes).
 - *Recordemos que las FPA primarias se definieron como aquellas sin antecedentes de tratamiento.*

- FPA persistentes, el 55% (once pacientes).
 - *Recordemos que las FPA persistentes se definieron como aquellas tratadas y que no presentaron curación o la presentaron durante un periodo menor a seis meses.*
 - Antecedentes quirúrgicos sobre la FPA (Figura 27):
 - Colocación de sedal, el 54,5% (seis pacientes), en una ocasión por paciente. Dentro de estas cifras no se ha tenido en cuenta la colocación de sedal que forma parte de nuestro protocolo como paso previo al sellado con HAC.

- Fistulotomía, el 54,5% (seis pacientes), en una ocasión por paciente.
- *Plug*, el 18,2% (dos pacientes), en una ocasión por paciente.
- Sellado, el 14,3% (un paciente), en un total de dos ocasiones.

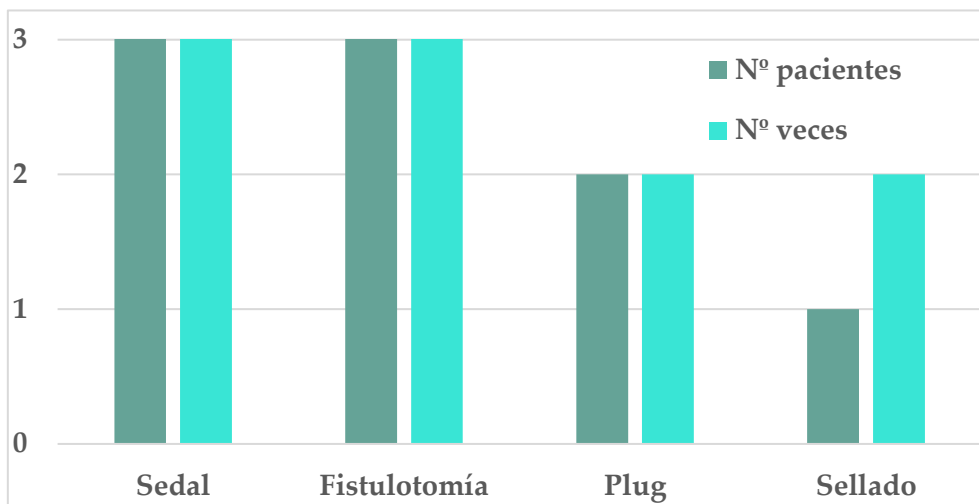


Figura 27. Tipo y número de cirugías de las FPA persistentes.

- FPA recidivadas: el 10% (dos pacientes).
 - Recordemos que las FPA recidivadas se definieron como aquellas tratadas y con reaparición de la clínica tras un periodo de curación mayor a seis meses.
 - Recidivas previas: ambos pacientes presentaban antecedentes de recidiva (dos en uno de los pacientes, cuatro en el otro paciente).

- Antecedentes quirúrgicos sobre la FPA (Figura 28):
 - Colocación de sedal, dos pacientes, en un total de tres ocasiones. Dentro de estas cifras no se ha tenido en cuenta la colocación de sedal que forma parte de nuestro protocolo como paso previo al sellado con HAC.
 - Fistulotomía, un paciente, en un total de dos ocasiones.
 - *Plug*, un paciente, en una sola ocasión.

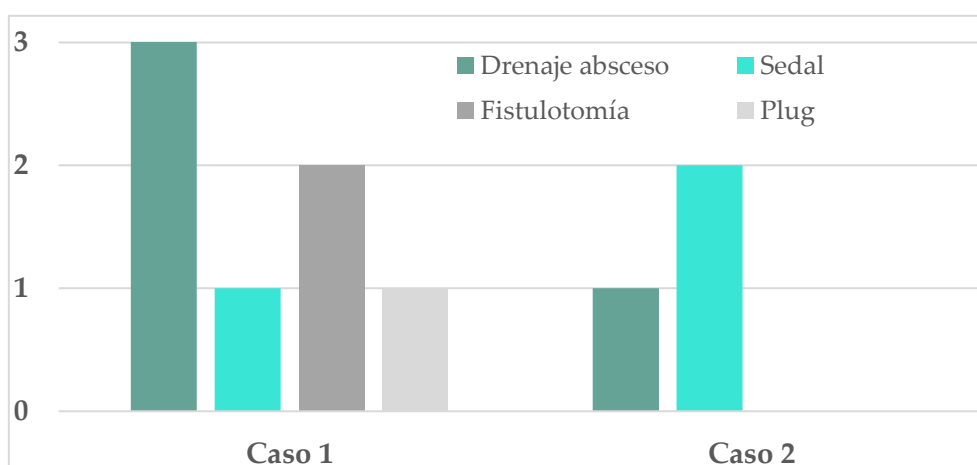


Figura 28. Tipo y número de cirugías definitivas previas en cada caso de FPA recidivada.

5.1.2.2. Antecedentes quirúrgicos perianales.

5.1.2.2.1. Antecedentes de drenaje de abscesos perianales.

- Antecedente de drenajes de abscesos, el 65% (trece pacientes).

Desglosando según el tipo de FPA:

- FPA primarias, el 57,1% (cuatro pacientes), en un total de seis ocasiones.
 - FPA persistentes, el 63,6% (siete pacientes), en un total de dieciséis ocasiones.
 - FPA recidivadas, el 100% (dos pacientes), en una ocasión en un paciente y en ocho ocasiones en el otro.
- La mediana del número de drenajes de abscesos perianales por paciente fue de 1,00 (0,00 – 1,75).
 - La distribución en grupos según el número de drenajes previos fue la siguiente (Figura 29):
 - No drenajes, el 35% (siete pacientes).
 - Un drenaje, el 40% (ocho pacientes).
 - Dos drenajes, el 15% (tres pacientes).
 - Tres o más drenajes, el 10% (dos pacientes, uno de ellos en ocho ocasiones y el otro en nueve ocasiones).

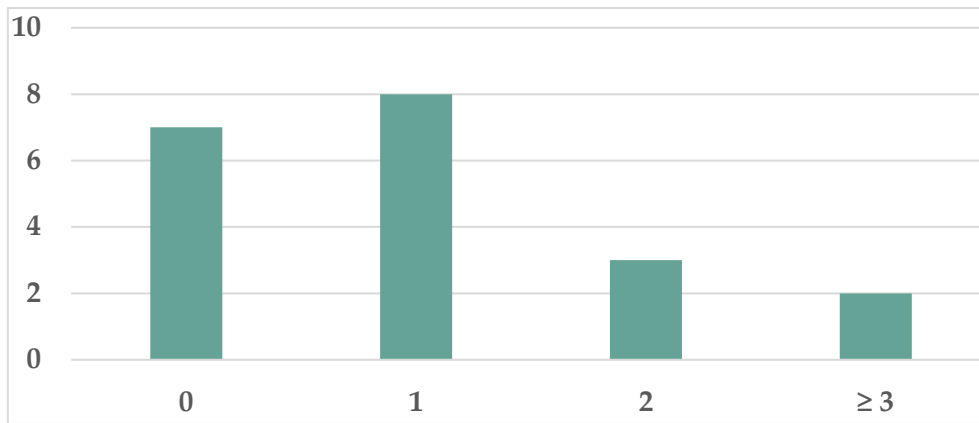


Figura 29. Número de drenajes previos de abscesos perianales.

5.1.2.2.2. Antecedentes quirúrgicos sobre la fístula perianal.

- Antecedente de cirugías previas sobre la FPA, el 65% (trece pacientes).
- La mediana de cirugías previas sobre la FPA fue de 1,00 (0,00 – 1,00).
- La distribución según el tipo de cirugía previa fue la siguiente (Figura 30):
 - Fistulotomía, el 35% (siete pacientes), en un total de ocho ocasiones.
 - *Plug*, el 15% (tres pacientes), en una ocasión por paciente.
 - Sellado con plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), el 5% (un paciente), en un total de dos ocasiones.

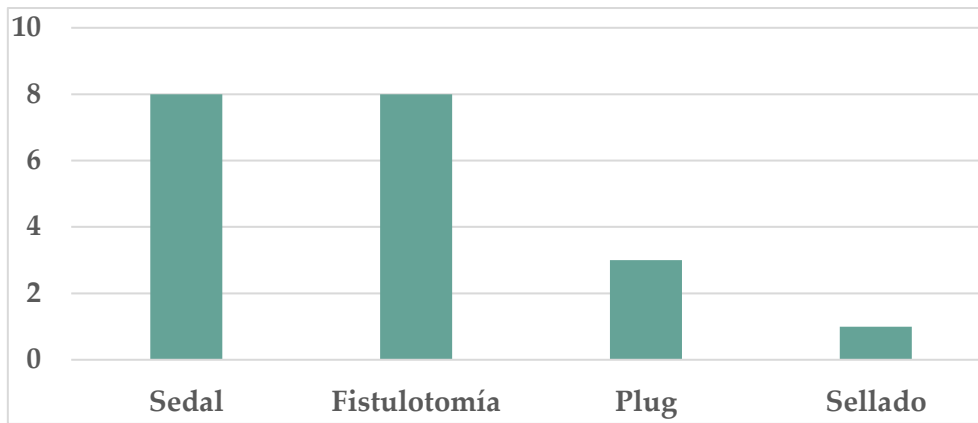


Figura 30. Tipo de cirugía previa sobre la FPA y frecuencia.

- Colocación de sedal, el 35% (siete pacientes), en un total de ocho ocasiones. Dentro de estas cifras no se ha tenido en cuenta la colocación de sedal que forma parte de nuestro protocolo como paso previo al sellado con HAC.
 - La mediana del número de sedales colocados por paciente fue de 0,00 (0,00 – 1,00).
 - La distribución en grupos según el número de sedales colocados previamente fue la siguiente (Figura 31):
 - No sedales, el 65% (trece pacientes).
 - Una ocasión, el 30% (seis pacientes).
 - Dos ocasiones, el 5% (un paciente).

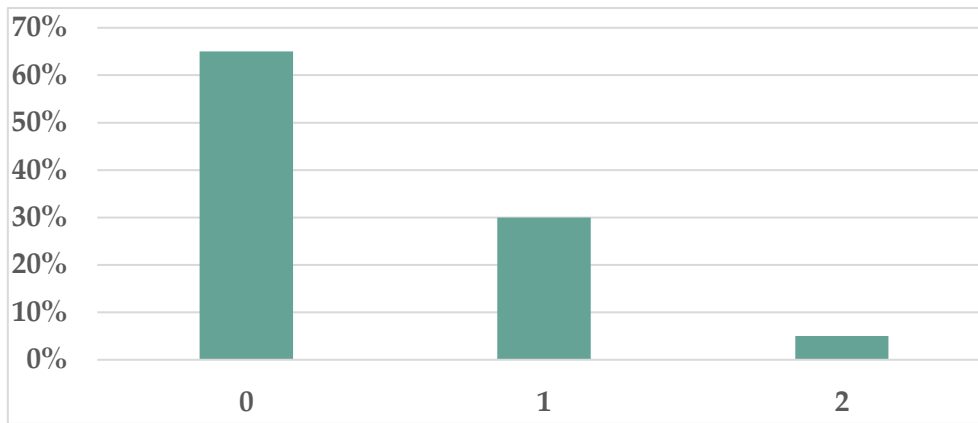


Figura 31. Distribución según el número de sedales colocados previamente.

5.1.2.3. Tiempo de evolución de la fístula perianal.

La mediana del tiempo de evolución de la FPA previo a nuestro procedimiento fue de 76,20 meses (24,50 – 90,00).

La distribución en grupos según el tiempo de evolución de la FPA fue la siguiente (Figura 32):

- ≤ 1 año, el 10% (dos pacientes).
- > 1 año y ≤ 2 años, el 15% (tres pacientes).
- > 2 años y ≤ 3 años, el 10% (dos pacientes).
- > 3 años, el 65% (trece pacientes).

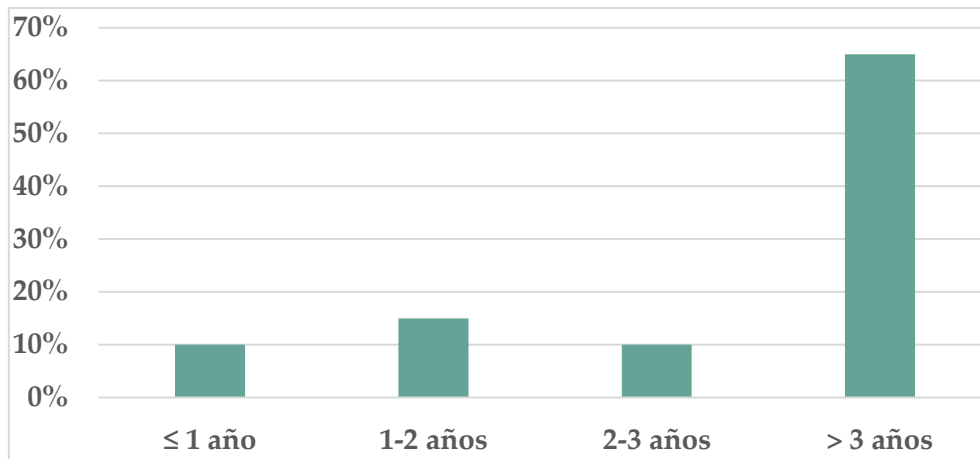


Figura 32. Distribución según el tiempo de evolución de la FPA previo al sellado.

5.1.2.4. Localización del OFE y del OFI.

- No hubo diferencias entre la localización del OFE y del OFI respecto al hemiano anterior y posterior (Figura 33):
 - Hemiano anterior, el 55% (once pacientes).
 - Hemiano posterior, el 45% (nueve pacientes).

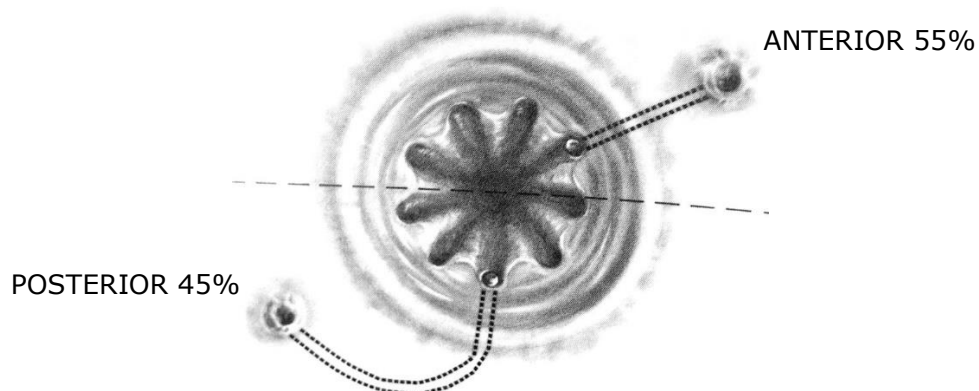


Figura 33. Distribución de OFE y OFI en región anal anterior y posterior. Adaptado de Staley et al. (338).

- La media de distancia del OFE al margen anal fue de $2,43 \pm 1,09$ cm.
- La distribución en grupos en función de la distancia del OFE al margen anal fue la siguiente (Figura 34):
 - ≤ 2 cm, el 50% (diez pacientes).
 - > 2 cm y ≤ 4 cm, el 45% (nueve pacientes).
 - > 4 cm, el 5% (un paciente).

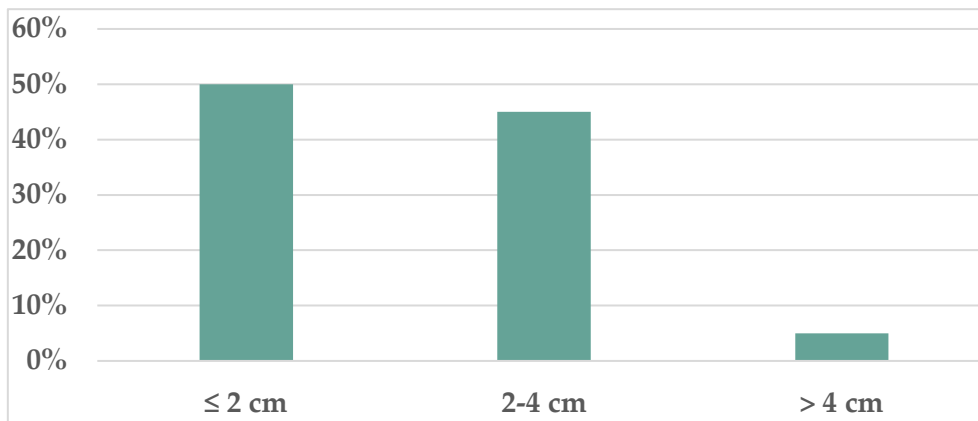


Figura 34. Distribución de pacientes según la distancia del OFE al margen anal.

5.1.2.5. Tipo de fístula perianal según los hallazgos de la ecografía endoanal.

La distribución según el tipo de FPA fue la siguiente (Figura 35):

- FPA-TE, el 95% (19 pacientes).
- FPA-IE, el 5% (un paciente), que en este caso asociaba IF.

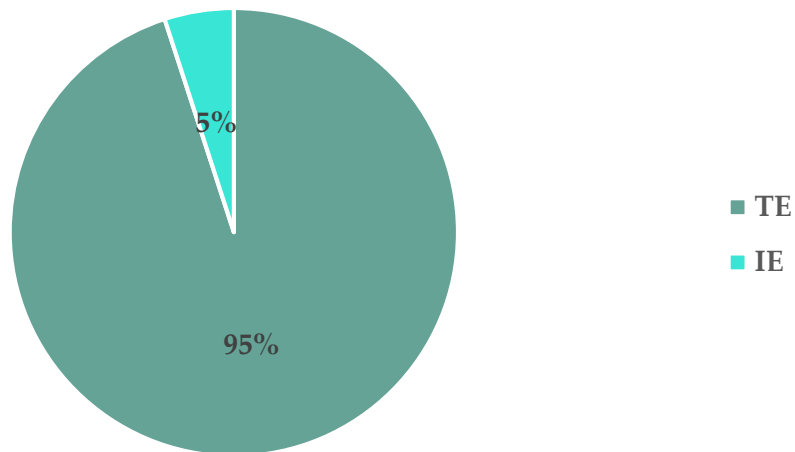


Figura 35. Tipo de FPA según los hallazgos de la EEA.

5.1.2.6. Número de semanas entre la colocación del sedal y la realización de la ecografía endoanal.

La mediana de tiempo entre la colocación del sedal y la realización de la EEA fue de 27,00 semanas (15,50 – 38,50).

Todos los pacientes fueron portadores de sedal durante un mínimo de doce semanas, ya que este era uno de los criterios para poder incluir al paciente en el estudio.

La distribución según el tiempo transcurrido entre la colocación del sedal y la realización de la EEA fue la siguiente (Figura 36):

- ≥ 12 semanas y < 24 semanas, el 40% (ocho pacientes).
- ≥ 24 semanas, el 60% (doce pacientes).

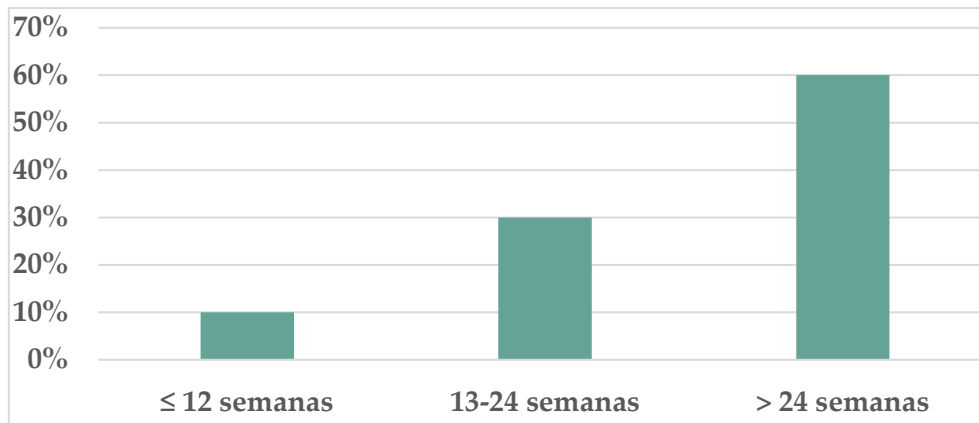


Figura 36. Distribución según el tiempo entre la colocación del sedal y la realización de la EEA.

5.1.3. Escala analógica del dolor, test de Wexner y test de calidad de vida.

A todos los pacientes se les realizó en la primera visita una valoración inicial del dolor mediante la EVA, de la IF mediante el *score* de Wexner y de la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36 versión 2.

- EVA: la media \pm DS de la EVA previa a la cirugía fue de $1,10 \pm 2,00$.
- IF: la media \pm DS del *score* de Wexner prequirúrgico fue de $1,95 \pm 4,16$.
- Calidad de vida: describimos la puntuación media (0 - 100) y su desviación estándar según cómo valoró cada persona distintos aspectos sobre su salud (función física, rol físico, sensación de dolor corporal, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional, salud mental y evolución declarada de salud) y, a su vez, resumimos estos datos en dos escalas normalizadas, una para los componentes físicos y otra para los componentes mentales (Tabla 5 y Figuras 37 y 38).

Ítem	Valoración media (0-100) ± DS
<i>Función física</i>	84,00 ± 21,80
<i>Rol físico</i>	61,25 ± 47,62
<i>Dolor corporal</i>	67,35 ± 31,29
<i>Salud general</i>	66,55 ± 23,54
<i>Vitalidad</i>	67,75 ± 24,63
<i>Función social</i>	50,63 ± 11,81
<i>Rol emocional</i>	58,33 ± 49,41
<i>Salud mental</i>	76,60 ± 19,74
<i>Evolución declarada de salud</i>	43,75 ± 27,95
<i>Escala normalizada de componentes físicos</i>	69,79 ± 27,83
<i>Escala normalizada de componentes mentales</i>	63,33 ± 22,17

Tabla 5. Calidad de vida en la visita de selección. Valoración de distintos aspectos relacionados con la salud con una puntuación de 0-100 (media ± desviación típica).

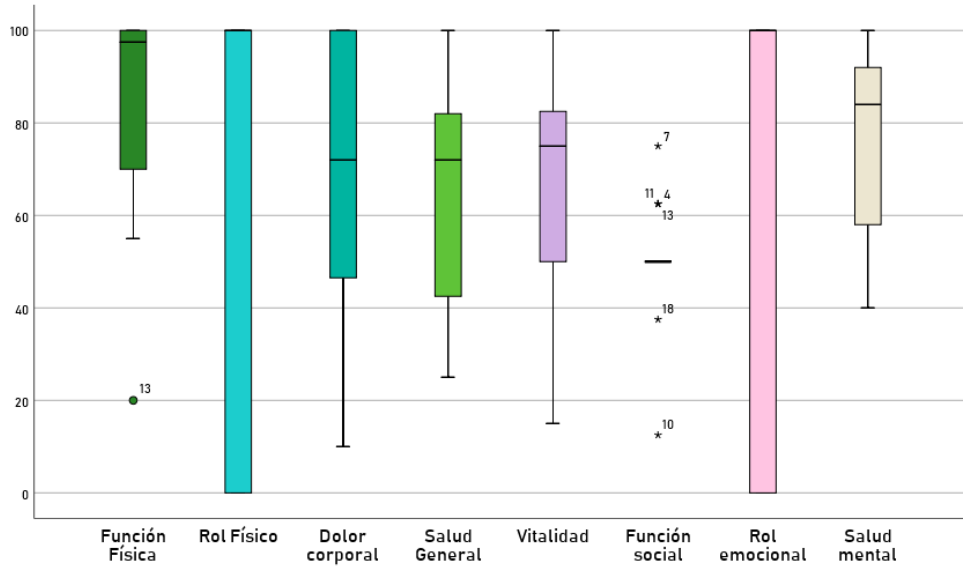


Figura 37. Calidad de vida en la visita de selección para los diferentes *ítems* del cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2.

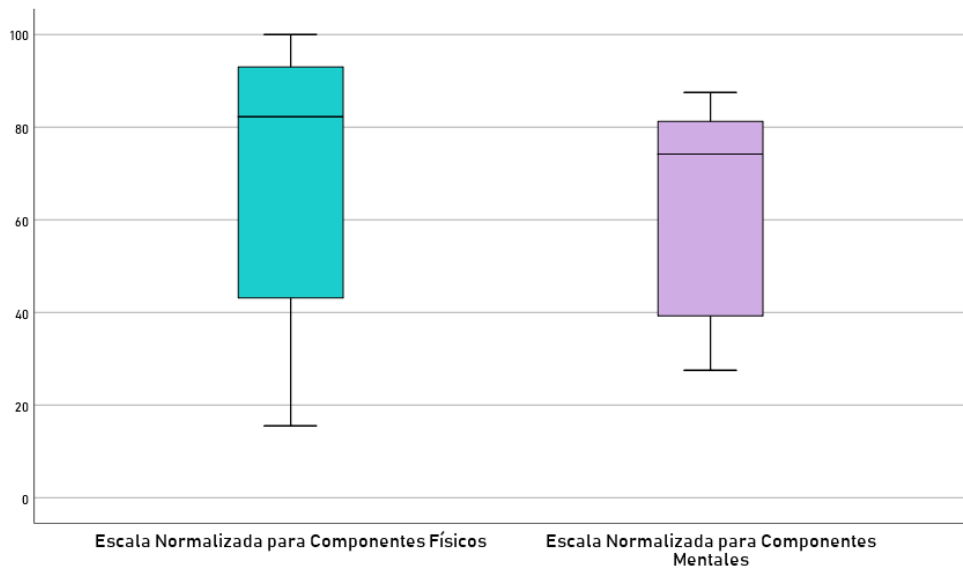


Figura 38. Calidad de vida en la visita de selección para las escalas normalizadas de componentes físicos y mentales del cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2.

5.2. Datos sobre la intervención.

5.2.1. Análisis del tiempo empleado en el procedimiento.

La duración de las diferentes etapas del procedimiento quirúrgico, expresada en media \pm desviación típica, fue la siguiente:

- Tiempo de intervención: $43,05 \pm 14,97$ minutos.
 - Tiempo anestésico: $30,50 \pm 14,37$ minutos.
 - Tiempo de cirugía: $12,55 \pm 4,54$ minutos.
- Tiempo de recuperación en la sala del despertar: $195,25 \pm 111,34$ minutos.

5.2.2. Análisis de factibilidad.

La factibilidad de un estudio de investigación incluye la viabilidad desde el punto de vista operativo (personal necesario), técnico (equipamiento), económico, temporal y ético.

Dado que todos estos aspectos fueron tenidos en cuenta durante el diseño del ensayo clínico para su aplicación en todos los pacientes, nuestro análisis de factibilidad o viabilidad se centró en identificar a aquellos pacientes reclutados durante la visita de *screening* a los que se pudo realizar la inyección del agente sellante siguiendo todos los pasos establecidos en el protocolo (identificación de

OFE, OFI y TF, retirada del sedal y legrado, aplicación del cloruro de calcio e HAC y cierre de OFI y OFE), obteniendo los siguientes resultados:

- Procedimiento factible, el 80% (veinte pacientes).
- Procedimiento no factible, el 20% (cinco pacientes). Los motivos se resumen a continuación:
 - Presencia de absceso perianal objetivado de forma intraoperatoria (en un paciente). Se realizó drenaje de absceso y colocación de sedal.
 - Identificación intraoperatoria de un nuevo TF (en dos pacientes). Se realizó colocación de un sedal adicional.
 - Identificación preoperatoria de FPA simple según criterio del cirujano (en dos pacientes). Se realizó fistulotomía.

5.2.3. Análisis pormenorizado del uso del hidrogel de alginato de calcio.

- Cantidad de HAC utilizado: la mediana de HAC inyectado durante la intervención quirúrgica fue de 1,50 ml (1,00 – 2,00).
- Cantidad de cloruro cálcico utilizado: la mediana de cloruro cálcico inyectado durante la intervención quirúrgica fue de 2,00 ml (2,00 – 6,75).

5.3. Cumplimiento del seguimiento.

Tal y como se definió en el diseño del estudio, las visitas a realizar fueron siete (Figura 14).

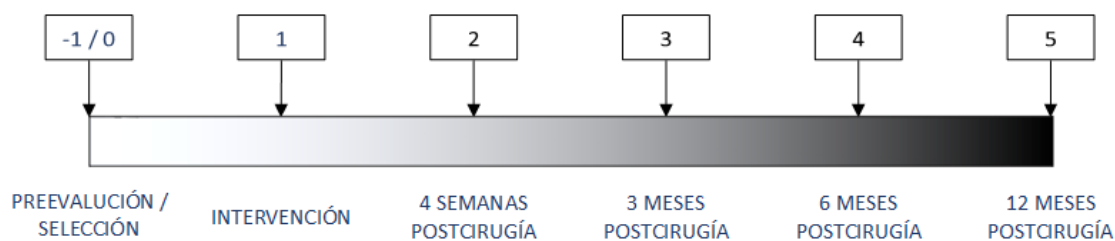


Figura 14. Cronograma de visitas del ensayo clínico.

El seguimiento fue realizado al completo en cada uno de los pacientes, llevándose a cabo tanto todas las visitas clínicas como la EEA de final del tratamiento.

5.4. Registro de medicación e intervenciones concomitantes.

5.4.1. Registro de medicación concomitante.

Se registró toda la medicación concomitante de todos los pacientes durante las visitas de seguimiento (Tablas 6, 7 y 8).

Cabe destacar que en la visita realizada al año de la intervención no se constató ningún caso con medicación concomitante.

CASO	FÁRMACO	MOTIVO	DOSIS	VÍA	DURACIÓN
3	Paracetamol	Flemón perianal	1 g / 8 h	Oral	5 días
3	Metamizol	Flemón perianal	575 mg / 8 h	Oral	5 días
3	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	7 días
3	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg / 8 h	Oral	7 días
4	Etoricoxib	Dorsalgia	90 mg / 24 h	Oral	5 días
5	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	4 días
6	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	7 días
6	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg / 8 h	Oral	7 días
13	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	7 días
13	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg / 8 h	Oral	7 días
15	Dexketoprofeno	Proctalgia	50 mg / 12 h	Oral	Continúa
17	Ciprofloxacino	Nuevo TF	500 mg / 12 h	Oral	7 días
17	Metronidazol	Nuevo TF	500 mg / 8 h	Oral	7 días
19	Gabapentina	STC	350 mg / 24 h	Oral	Continúa

Tabla 6. Registro de medicación concomitante en la visita 2. STC: Síndrome del túnel carpiano.

CASO	FÁRMACO	MOTIVO	DOSIS	VÍA	DURACIÓN
10	Pitavastatina	Dislipemia	2 mg / 24 h	Oral	Continúa
10	Calcifediol	Hipocalcemia	266 µg / 24 h	Oral	Continúa
13	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	7 días
13	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg / 8 h	Oral	7 días
15	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	7 días
15	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg / 8 h	Oral	7 días
17	Citalopram	Depresión	10 mg / 24 h	Oral	90 días

Tabla 7. Registro de medicación concomitante en la visita 3. µg: microgramo.

CASO	FÁRMACO	MOTIVO	DOSIS	VÍA	DURACIÓN
14	Tramadol clorhidrato / dexketoprofeno	Dorsalgia	75 mg - 25 mg / 12 h	Oral	Continúa
15	Diazepam	Fisura anal	10 mg / 24 h	Oral	3 días
15	Diltiazem	Fisura anal	Crema al 2%	Tópica	60 días
17	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg / 12 h	Oral	7 días
17	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg / 8 h	Oral	7 días
19	Pentoxifilina	Insuficiencia venosa crónica de MMII	600 mg / 12 h	Oral	Continúa

Tabla 8. Registro de medicación concomitante en la visita 4. MMII: miembros inferiores.

5.4.2. Registro de intervenciones concomitantes.

Del mismo modo, se registraron todas las intervenciones concomitantes realizadas en nuestros pacientes durante el periodo de seguimiento.

Sólo tuvieron lugar dos intervenciones concomitantes durante el desarrollo del estudio, que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 9).

VISITA	CASO	INTERVENCIÓN	MOTIVO
2	15	Exploración bajo anestesia (exéresis OFE)	Proctalgia
3	13	Radiofrecuencia lumbar	Lumbalgia

Tabla 9. Registro de intervenciones concomitantes.

5.5. Análisis de la eficacia.

5.5.1. Resultados en curación.

Se han analizado las tasas de curación, curación parcial, curación completa y no curación en todas las visitas de seguimiento (Tabla 10).

Los resultados en cuanto a curación tras un año de seguimiento fueron los siguientes (Figura 39):

- Tasa de curación, el 65%.
 - Tasa de curación completa, el 60%.
 - Tasa de curación parcial, el 5%.

- Tasa de no curación, el 35%.

	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Curación completa	7 (35%)	8 (40%)	13 (65%)	12 (60%)
Curación parcial	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
No curación	12 (60%)	11 (55%)	7 (35%)	7 (35%)

Tabla 10. Evolución en la curación en cada visita.

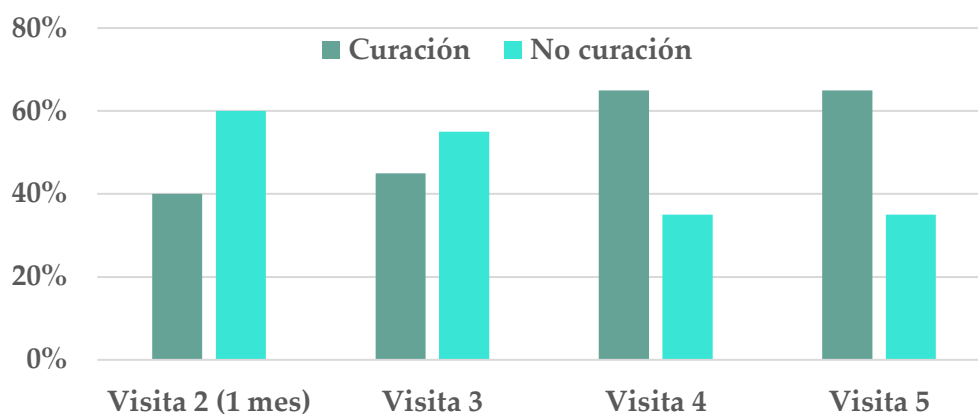


Figura 39. Evolución de la curación en cada visita.

La mediana del tiempo hasta la curación y del tiempo hasta la mejoría (curación parcial sin recidiva posterior) fueron iguales, de 6,0 meses (1,0 – 12,0).

Para analizar la evolución de la curación en las visitas se ha realizado una estimación con una curva Kaplan-Meier, pudiendo observar que la mayoría de los pacientes que presentaron curación lo hicieron antes de seis meses tras la inyección del agente sellante (curación objetivada durante las visitas 2, 3 ó 4) (Figura 40).

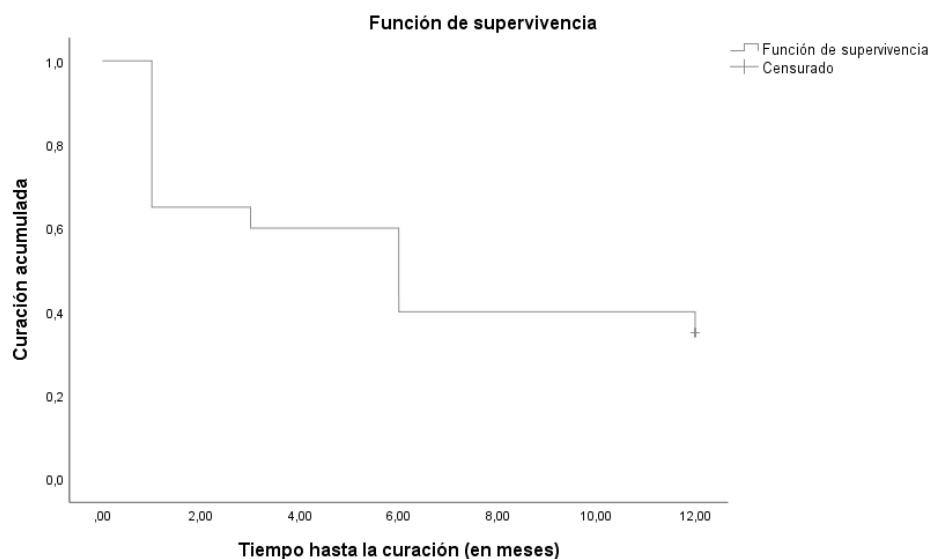


Figura 40. Curva Kaplan-Meier para estimación de la curación.

5.5.2. Resultados en dolor, continencia y calidad de vida.

- Evolución de la media por visitas de la EVA del dolor (Tabla 11 y Figura 41):
 - Visita 3: descenso no significativo.
 - Visita 4: elevación no significativa.
 - Visita 5: mantenimiento de la subida, no estadísticamente significativa.

	Visita 0	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
<i>EVA (media ± desviación típica)</i>	1,10 ± 2,00	1,50 ± 2,72	0,35 ± 1,09	0,90 ± 1,92	1,00 ± 2,08

Tabla 11. Evolución de la EVA en cada visita (media ± DS).

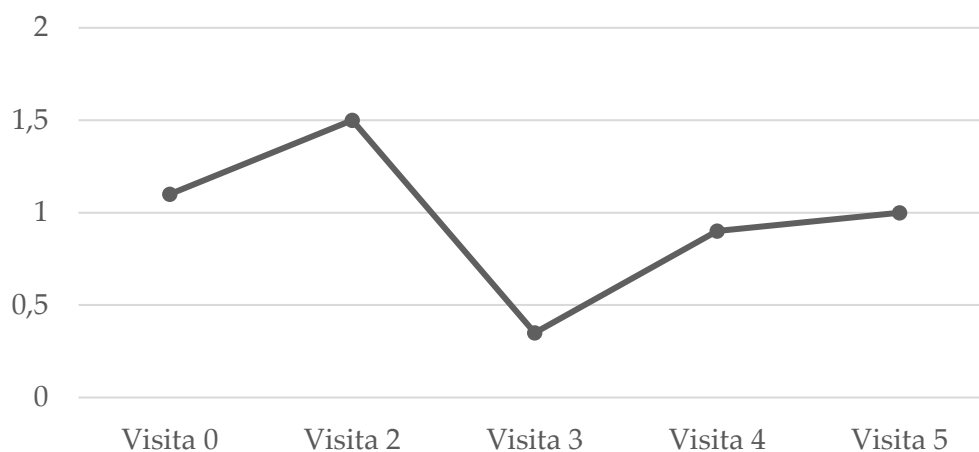


Figura 41. Evolución de la media de la EVA en cada visita.

- Evolución de la media por visitas del *score* de Wexner de IF (Tabla 12 y Figura 42):
 - Visitas 2 y 3: disminución no significativa.
 - Visita 4: aumento no significativo.
 - Visita 5: nueva disminución no significativa, retornando a los valores de las visitas 2 y 3.

	Visita 0	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Wexner (<i>media ± desviación típica</i>)	1,95 ± 4,16	1,75 ± 4,19	1,75 ± 4,19	2,30 ± 5,55	1,75 ± 4,19

Tabla 12. Evolución de la escala de Wexner en cada visita (media ± DS).

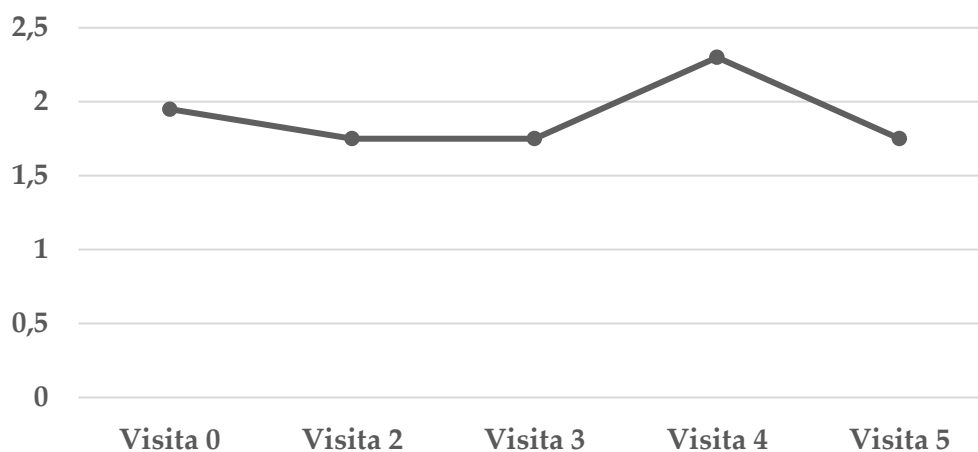


Figura 42. Evolución de la media de la escala de Wexner en cada visita.

- Evolución de la media de los diferentes *ítems* del test SF-36 versión 2 de calidad de vida entre las visitas 0 y 5 (Tabla 13 y Figuras 43 y 44):
 - Mejoría, no estadísticamente significativa, en los siguientes *ítems*:
 - Dolor corporal.
 - Vitalidad.
 - Función social.
 - Salud mental.
 - Evolución declarada de salud.
 - Escala normalizada de componentes físicos.
 - Escala normalizada de componentes mentales.
 - Empeoramiento, no estadísticamente significativo, en el *ítem* salud general.

- *Ítems sin cambios:*
 - Función física.
 - Rol físico.
 - Rol emocional.

Ítem	Valoración V0 (0-100)	Valoración V5 (0-100)	Incremento medio ± DS	Valor p*
<i>Función física</i>	84,00 ± 21,80	84,00 ± 21,80	0,00 ± 0,00	
<i>Rol físico</i>	61,25 ± 47,62	61,25 ± 47,62	0,00 ± 0,00	
<i>Dolor corporal</i>	67,35 ± 31,29	69,10 ± 29,91	1,75 ± 12,52	0,54
<i>Salud general</i>	66,55 ± 23,54	66,30 ± 23,56	-0,25 ± 3,02	0,71
<i>Vitalidad</i>	67,75 ± 24,63	69,25 ± 22,78	1,50 ± 5,64	0,18
<i>Función social</i>	50,63 ± 11,81	51,88 ± 13,62	1,25 ± 6,91	0,43
<i>Rol emocional</i>	58,33 ± 49,41	58,33 ± 49,41	0,00 ± 0,00	
<i>Salud mental</i>	76,60 ± 19,74	77,40 ± 17,38	0,80 ± 7,96	0,66
<i>Evolución declarada de salud</i>	43,75 ± 27,95	45,00 ± 26,41	1,25 ± 5,59	0,32
<i>Escala normalizada de componentes físicos</i>	69,79 ± 27,83	70,16 ± 27,55	0,38 ± 2,69	0,54
<i>Escala normalizada de componentes mentales</i>	63,33 ± 22,17	64,21 ± 21,66	0,89 ± 2,72	0,16

Tabla 13. Evolución de la calidad de vida entre la valoración basal y al año de seguimiento (media ± DS). Incremento de la calidad de vida entre las visitas 0 y 5 (media ± DS). *: test t Student para medidas relacionadas para las variables con distribución normal y test de Wilcoxon para medidas repetidas para las variables no paramétricas, con significación estadística para p<0,05.

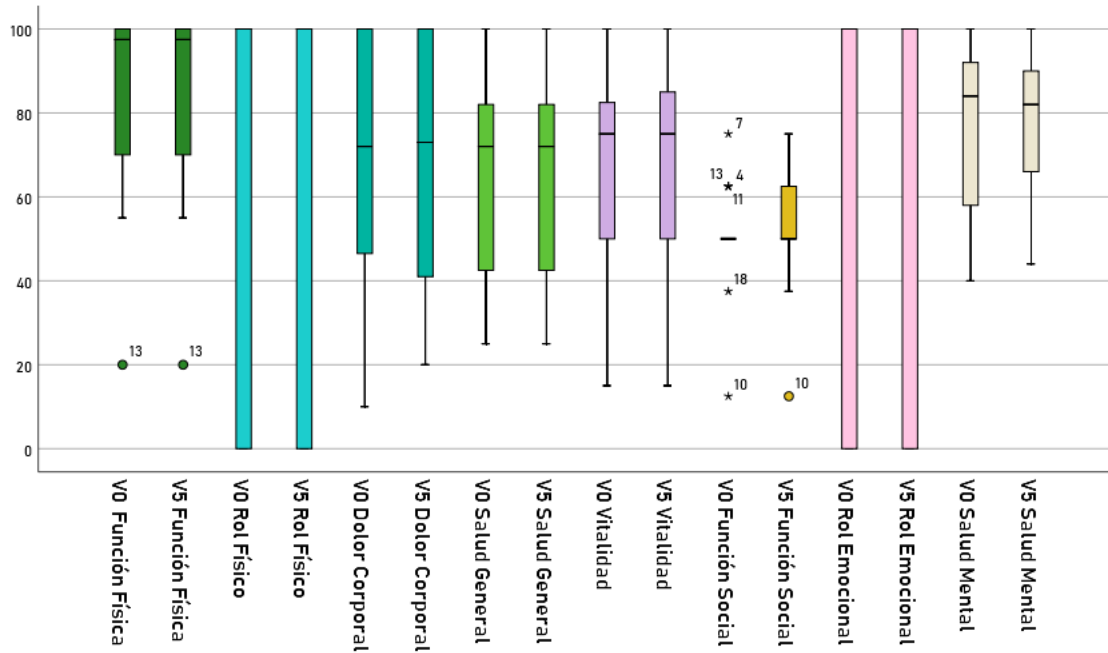


Figura 43. Calidad de vida en las visitas de selección y fin de tratamiento para los diferentes ítems del cuestionario de calidad de vida SF-36 versión2.

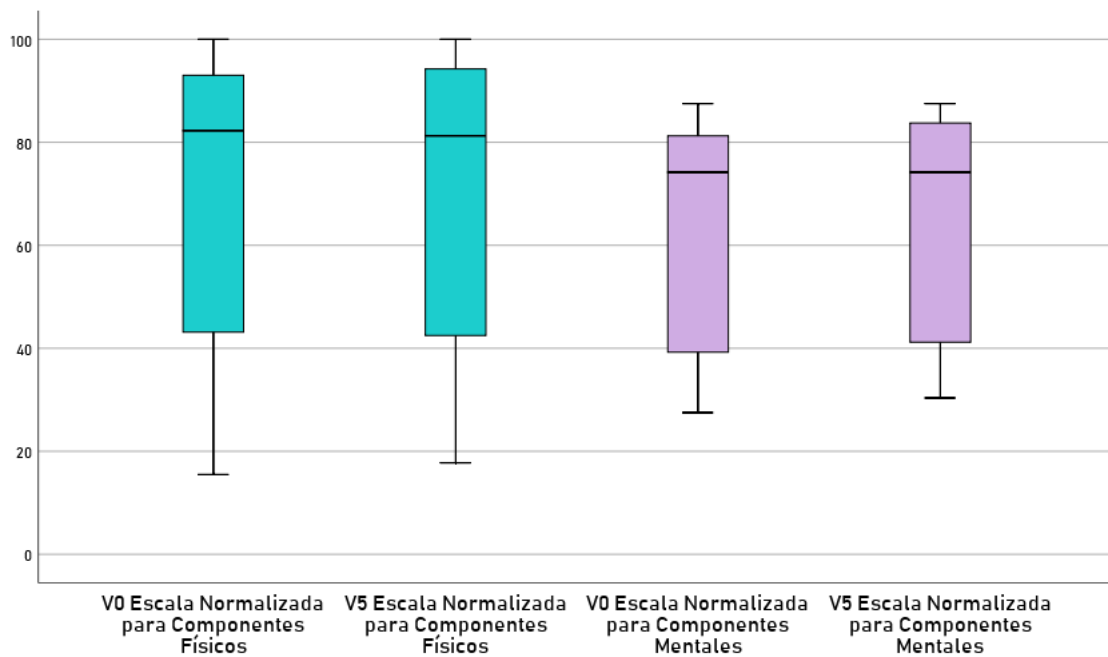


Figura 44. Calidad de vida en las visitas de selección y fin de tratamiento para las escalas normalizadas de componentes físicos y mentales del cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2.

5.5.3. Resultados ecográficos.

Con el objeto de comprobar la curación clínica, en el diseño del presente trabajo se contempló la realización de una EEA al final del estudio a todos los pacientes, valorando asimismo la presencia de abscesos en dicho momento.

El 100% de nuestros pacientes se sometieron a dicha EEA y sus resultados se resumen en la Tabla 14.

Recordemos que la curación ecográfica completa fue definida como el cierre del OFE que impide la instilación de agua oxigenada diluida al 50%, además de la ausencia de colecciones e imágenes hiperecogénicas que sugieran la existencia de pus en la ecografía sin contraste. La curación ecográfica parcial fue definida como la presencia del OFE abierto sin identificación del TF, tanto tras instilación de agua oxigenada diluida al 50% como ante imposibilidad de introducción del catéter en el OFE para su administración. También se consideró curación ecográfica parcial a la mejoría en las características y tipo de FPA respecto a las basales sin llegar a cumplir los criterios de curación ecográfica completa. Por último, la no curación se definió como la presencia de OFE abierto e identificación del TF tras instilar agua oxigenada diluida al 50%, con las mismas características y tipo que antes de efectuar el tratamiento.

	Nº absoluto y porcentaje
Curación total	12 (60%)
Curación parcial	1 (5%)
Colección	0 (0%)
No curación	7 (35%)

Tabla 14. Resultados ecográficos de la visita 5 (12 meses) expresados en número absoluto y porcentaje de pacientes.

5.5.4. Análisis univariante.

Para determinar si existe alguna relación estadística entre los datos descritos en los apartados previos y la curación de los pacientes tras un año de seguimiento, se ha realizado un análisis univariante.

5.5.4.1. Datos demográficos.

Los resultados estadísticamente significativos fueron los siguientes:

- Mayor curación al aumentar la edad de los pacientes al inicio del estudio (OR=1,10; coeficiente B=0,01; p=0,03).
- Mayor curación ante presencia de comorbilidades previas (OR=16,00; coeficiente B=2,77; p=0,03).
- Mayor curación al aumentar el número de comorbilidades previas (OR=6,16; coeficiente B=1,82; p=0,01).
- Mayor curación en caso de antecedentes de tratamiento domiciliario (OR=13,75; coeficiente B=2,62; p=0,02).

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la curación y el resto de las variables demográficas analizadas.

Los resultados del análisis univariante de la curación en función de los datos demográficos se resumen en la Tabla 15.

Variable	Valor p*
Sexo	1,00
<u>Edad</u>	<u>0,03</u>
IMC prequirúrgico	0,36
Antecedente de tabaquismo	0,36
Clasificación ASA	0,75
Antecedente de alergias medicamentosas	0,11
<u>Antecedente de comorbilidades</u>	<u>0,03</u>
<u>Número de comorbilidades</u>	<u>0,01</u>
Antecedente de HTA	1,00
Antecedente de dislipemia	0,61
Antecedente de DM	1,00
Antecedente de comorbilidades cardiovasculares	1,00
Antecedente de comorbilidades digestivas	0,52
Antecedente de comorbilidades neurológicas	1,00
Antecedente de comorbilidades pulmonares	1,00
Antecedente de comorbilidades uroginecológicas	0,11
Antecedente de comorbilidades psiquiátricas	0,52
<u>Antecedente de tratamiento domiciliario</u>	<u>0,02</u>
Antecedente de toma de antiagregantes	1,00
Antecedente de intervenciones quirúrgicas no perianales	0,12

Tabla 15. Análisis univariante de la curación en función de los datos demográficos. *Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher/chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

5.5.4.2. Datos basales relacionados con la fístula perianal.

No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la curación y ninguno de los datos basales relacionados con la FPA.

Los resultados del análisis univariante de la curación en función de los datos basales de la FPA se resumen en las Tablas 16 y 17.

Variable	Valor p*
Tipo de FPA	1,00
Localización del OFE (anterior vs. posterior)	0,64
Localización del OFI (anterior vs. posterior)	0,64
Distancia del OFE al margen anal	0,44
Presencia de recidiva	0,52
Número de cirugías previas	0,35
Número de drenajes previos	0,78
Número de fistulotomías previas	0,70
Número de sellados previos	0,64
Número de semanas entre el sedal y la EEA	0,70
Supuración en la visita 0	1,00
Emisión de otro líquido en la visita 0	0,64
Tiempo de evolución de la FPA	0,96
Wexner basal	0,88
EVA basal	0,54

Tabla 16. Análisis univariante de la curación en función de los datos demográficos.*: Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher/chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

Variable	Valor p*
Función Física	0,54
Rol Físico	0,59
Dolor Corporal	0,94
Salud General	0,94
Vitalidad	0,77
Función Social	0,88
Rol Emocional	0,64
Salud Mental	0,49
Evolución Declarada de Salud	0,59
Escala Normalizada de Componentes Físicos	0,64
Escala Normalizada de Componentes Mentales	0,64

Tabla 17. Análisis univariante de la curación en función de los diferentes *ítems* del cuestionario basal de calidad de vida. *Asociación entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

5.5.4.3. Datos de la intervención quirúrgica.

No se ha encontrado asociación entre la curación y ninguna variable relacionada con el procedimiento quirúrgico.

Los resultados del análisis univariante de la curación en función de los datos de la intervención quirúrgica se recogen en la Tabla 18.

Variable	Valor p*
Tiempo quirúrgico	0,13
Cantidad de alginato inyectado	0,44
Cantidad de cloruro cálcico inyectado	0,40

Tabla 18. Análisis univariante de la curación en función de los datos de la intervención quirúrgica. *Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher/chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

5.5.4.4. Datos del seguimiento.

Los resultados estadísticamente significativos fueron los siguientes:

- Menor curación ante supuración en la visita 4 (OR=0,00; coeficiente B=-23,77; $p=0,00$).
- Menor curación ante emisión de líquido diferente a pus en la visita 4 (OR=0,06; coeficiente B=-2,77; $p=0,03$).

Ninguna de las otras variables presentó asociación estadísticamente significativa con la curación.

Los resultados del análisis univariante de la curación en función de los datos obtenidos durante las visitas de seguimiento se recogen en las Tablas 19, 20, 21, 22 y 23.

Variable	Valor p*
Supuración registrada en la visita 2	0,06
Emisión de otro líquido registrada en la visita 2	1,00
Registro de medicación en la visita 2	1,00
Registro de AA en la visita 2	1,00
Wexner en la visita 2	0,59
EVA en la visita 2	0,18

Tabla 19. Análisis univariante de la curación en función de los datos obtenidos en la visita 2 (tras un mes del procedimiento). *Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher / chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

Variable	Valor p*
Supuración registrada en la visita 3	0,16
Emisión de otro líquido registrada en la visita 3	0,10
Registro de medicación en la visita 3	0,52
Registro de AA en la visita 3	0,61
Wexner en la visita 3	0,59
EVA en la visita 3	0,88

Tabla 20. Análisis univariante de la curación en función de los datos obtenidos en la visita 3 (tras tres meses del procedimiento). *Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher/chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

Variable	Valor p*
<i>Supuración registrada en la visita 4</i>	0,00
<i>Emisión de otro líquido registrada en la visita 4</i>	0,03
Registro de medicación en la visita 4	0,25
Registro de AA en la visita 4	0,35
Wexner en la visita 4	0,64
EVA en la visita 4	0,76

Tabla 21. Análisis univariante de la curación en función de los datos obtenidos en la visita 4 (tras seis meses del procedimiento). *Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher/chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

Variable	Valor p*
Registro de AA en la visita 5	1,00
Wexner en la visita 5	0,59
EVA en la visita 5	0,64

Tabla 22. Análisis univariante de la curación en función de los datos obtenidos en la visita 5 (tras un año del procedimiento). *Asociación entre curación y variables categóricas (test de Fisher/chi cuadrado), entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

Variable	Valor p*
Función Física	0,54
Rol Físico	0,59
Dolor Corporal	0,59
Salud General	0,84
Vitalidad	0,92
Función Social	0,88
Rol Emocional	0,64
Salud Mental	0,54
Evolución Declarada de Salud	0,59
Escala Normalizada de Componentes Físicos	0,59
Escala Normalizada de Componentes Mentales	0,59

Tabla 23. Análisis univariante de la curación en función de los diferentes *ítems* del cuestionario de calidad de vida de la visita fin de estudio. *Asociación entre curación y variables cuantitativas continuas (t Student para muestras independientes), entre curación y variables cuantitativas no paramétricas (U de Mann-Whitney), con significación estadística para $p < 0,05$.

5.5.4.5. Datos ecográficos.

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa fuerte entre la curación clínica completa y la curación ecográfica completa (OR=13,00; IC 95% 1,98-95,46; $p=0,00$), en base a los siguientes resultados (Tabla 24):

- No curación clínica ni ecográfica completas, el 35% (siete pacientes).
- Curación clínica y ecográfica completas, el 60% (doce pacientes).

- Curación clínica completa sin curación ecográfica completa, el 5% (un paciente).

		Curación clínica completa	
		Sí	No
Curación ecográfica completa	Sí	12	0
	No	1	7

Tabla 24. Resultados de curación clínica completa frente a la curación ecográfica completa en número absoluto.

El grado de concordancia entre la curación clínica y ecográfica, establecido mediante la prueba Kappa de Cohen, fue de 0,89. Según la clasificación de Landis y Koch se considera un índice muy bueno y, por tanto, muy improbable que el acuerdo entre los hallazgos clínicos y ecográficos sea debido al azar.

5.6. Análisis descriptivo de seguridad.

Dicho análisis se realizó sobre la población de seguridad que, en nuestro caso, está conformada por el 100% de los pacientes sometidos al tratamiento.

- Número total de AA: 22 AA.
- Incidencia acumulada de AA, el 65% (trece pacientes).
- Tasa de incidencia de AA, 5,4% / mes.
- Incidencia acumulada y tasa de incidencia de AA que motivaron la retirada de algún paciente del estudio, 0% y 0%/mes respectivamente.

5.6.1. Acontecimientos adversos según su relación con el tratamiento.

5.6.1.1. Acontecimientos adversos relacionados.

Se definieron como AA relacionados o atribuidos al tratamiento a aquellos que tuvieron lugar durante el primer tras la inyección del agente sellante.

- Número total de AA relacionados: 7 del total de 22 AA (31,8%).
 - Número total de AA leves relacionados: dos AA (28,6%).
 - Ambos casos consistieron en un sangrado postquirúrgico autolimitado que no precisó de tratamiento adicional.
 - Número total de AA moderados relacionados: cinco AA (71,4%).
 - Ocurrieron cuatro casos de flemón perianal y uno de proctalgia que fueron manejados con analgesia y/o antibioterapia.
 - Número total de AA graves relacionados: cero AA (0%).
- Incidencia acumulada de AA relacionados, el 35% (siete pacientes).
 - Incidencia acumulada de AA leves relacionados, el 10% (dos pacientes).

- Incidencia acumulada de AA moderados relacionados, el 25% (cinco pacientes).
- Incidencia acumulada de AA graves relacionados, el 0% (cero pacientes).
- Tasa de incidencia de AA relacionados: 2,9% / mes.
- Expulsión del agente sellante: incidencia acumulada y tasa de incidencia, 0% y 0% / mes respectivamente.
- Resolución del AA, el 100%, con independencia de su gravedad.

Los AA relacionados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 25).

CASO	TIPO AA	AA	VISITA	TRATAMIENTO	RESOLUCIÓN
1	Leve	Rectorragia	2	Ninguno	Sí
3	Moderado	Flemón perianal	2	Antibioterapia y analgesia	Sí
5	Moderado	Flemón perianal	2	Antibioterapia	Sí
6	Moderado	Flemón perianal	2	Antibioterapia	Sí
13	Moderado	Flemón perianal	2	Antibioterapia	Sí
14	Leve	Rectorragia	2	Ninguno	Sí
15	Moderado	Proctalgia	2	Analgesia	Sí

Tabla 25. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

5.6.1.2. Acontecimientos adversos no relacionados.

Se definieron como AA no relacionados con el tratamiento a aquellos que tuvieron lugar tras un mes de la inyección del agente sellante.

- Número total de AA no relacionados: 15 del total de 22 AA (68,2%).
 - Número total de AA leves no relacionados: cuatro AA (26,7%).
 - Número total de AA moderados no relacionados: diez AA (66,7%).
 - Número total de AA graves no relacionados: un AA (6,6%).
- Incidencia acumulada de AA no relacionados, el 45 % (nueve pacientes).
 - Incidencia acumulada de AA leves no relacionados, el 15% (tres pacientes).
 - Incidencia acumulada de AA moderados no relacionados: el 35% (siete pacientes).
 - Incidencia acumulada de AA graves no relacionados, el 5% (un paciente).
- Tasa de incidencia de AA relacionados: 2,9% / mes.
- Resolución de AA no relacionados, el 53% (ocho de quince AA).

Los AA no relacionados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 26).

CASO	TIPO AA	AA	VISITA	TRATAMIENTO	RESOLUCIÓN
2	Leve	Dolor inguinal (tirantez)	2	Ninguno	Sí
4	Moderado	Dorsalgia	4	Analgesia	No
8	Leve	Proctalgia	4	Ninguno	Sí
10	Leve	Accidente Isquémico Transitorio	4	Ninguno	Sí
10	Leve	Traumatismo craneo-encefálico	4	Ninguno	Sí
10	Moderado	Hipocalcemia	3	Calcio	No
13	Moderado	Flemón perianal	3	Antibióterapia	Sí
14	Moderado	Dorsalgia	4	Analgesia	No
15	Moderado	Fisura anal	4	Diltiazem	No
15	Grave	Proctalgia	3	Exploración quirúrgica (exéresis OFE)	Sí
17	Moderado	Nuevo TF	2	Antibióterapia	No
17	Moderado	Depresión	3	Antidepresivo	Sí
17	Moderado	Flemón perianal	4	Antibióterapia	Sí
19	Moderado	STC	2	Analgesia	No
19	Moderado	Insuficiencia venosa crónica de MMII	4	Pentoxifilina	No

Tabla 26. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. MMII: miembros inferiores

5.6.2. Acontecimientos adversos según su gravedad.

5.6.2.1. Acontecimientos adversos graves.

Se definieron como AA graves a aquellos que provocaron incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obligaron a una actitud terapéutica adicional.

- Número total de AA graves, 1 del total de 22 AA (5%).
 - Este AA se consideró grave por requerir una intervención quirúrgica para su manejo. La indicación de cirugía se estableció en base a la sospecha de un absceso a nivel del OFE susceptible de drenaje. Dicho absceso no fue constatado durante la exploración, limitándose el procedimiento exclusivamente a la exéresis del OFE.
- Incidencia acumulada de AA graves, el 5% (un paciente).
- Tasa de incidencia de AA graves, 0,4% / mes.
- Incidencia de AA graves no relacionados con el tratamiento, el 5% (un paciente).
 - Este AA se consideró no relacionado con el tratamiento al tratarse de una proctalgia a nivel del OFE diagnosticada más allá del primer mes tras la intervención.
- Incidencia de AA graves relacionados con el tratamiento, el 0% (cero pacientes).

- Resolución de AA graves, el 100% (un AA).

Los AA graves se muestran en la siguiente tabla (Tabla 27).

Caso	Tipo AA	Relación	AA	Visita	Tratamiento	Resolución
15	Grave	No	Proctalgia	3	Exploración quirúrgica (exéresis OFE)	Sí

Tabla 27. Acontecimientos adversos de intensidad grave.

5.6.2.2. Acontecimientos adversos moderados.

Se definieron como AA moderados a aquellos que causaron cierta limitación de las actividades cotidianas y pudieron o no obligar a una actitud terapéutica adicional.

- Número total de AA moderados, 15 del total de 22 AA (68,2%).
- Incidencia acumulada de AA moderados, el 50% (diez pacientes).
- Tasa de incidencia de AA moderados, 4,2% / mes.
- Incidencia de AA moderados no relacionados con el tratamiento, el 35% (siete pacientes).
- Incidencia de AA moderados relacionados con el tratamiento, el 25% (cinco pacientes).
- Resolución de AA moderados, el 53,3% (ocho AA).

Los AA moderados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 28).

Caso	Tipo AA	Relación	AA	Visita	Tratamiento	Reso- lución
3	Moderado	Si	Flemón perianal	2	Antibióterrapia y analgesia	Sí
4	Moderado	No	Dorsalgia	4	Analgesia	No
5	Moderado	Si	Flemón perianal	2	Antibióterrapia	Sí
6	Moderado	Si	Flemón perianal	2	Antibióterrapia	Sí
10	Moderado	No	Hipocalcemia	3	Calcio	No
13	Moderado	Si	Flemón perianal	2	Antibióterrapia	Sí
13	Moderado	No	Flemón perianal	3	Antibióterrapia	Sí
14	Moderado	No	Dorsalgia	4	Analgesia	No
15	Moderado	Si	Proctalgia	2	Analgesia	Sí
15	Moderado	No	Fisura anal	4	Diltiazem	No
17	Moderado	No	Nuevo TF	2	Antibióterrapia	No
17	Moderado	No	Depresión	3	Antidepresivo	Sí
17	Moderado	No	Flemón perianal	4	Antibióterrapia	Sí
19	Moderado	No	STC	2	Analgesia	No
19	Moderado	No	Insuficiencia venosa crónica MMII	4	Pentoxifilina	No

Tabla 28. Acontecimientos adversos de intensidad moderada. STC: Síndrome del Túnel Carpiano.

5.6.2.3. Acontecimientos adversos leves.

Se definieron como AA leves a aquellos que no causaron limitación para las actividades habituales y no requirieron tratamiento adicional al contemplado en el protocolo postoperatorio.

- Número total de AA leves, 6 del total de 22 AA (27,3%).
- Incidencia acumulada de AA leves, el 25% (cinco pacientes).
- Tasa de incidencia de AA leves, 2,1% / mes.
- Incidencia de AA leves no relacionados con el tratamiento, el 15% (tres pacientes).
- Incidencia de AA leves relacionados con el tratamiento, el 10% (dos pacientes).
- Resolución de AA moderados, el 100% (seis AA).

Los AA leves se muestran en la siguiente tabla (Tabla 29).

CASO	TIPO AA	RELACIÓN	AA	VISITA	TRATAMIENTO
1	Leve	Sí	Rectorragia	2	Ninguno
2	Leve	No	Dolor inguinal (tirantez)	2	Ninguno
8	Leve	No	Proctalgia	4	Ninguno
10	Leve	No	Accidente Isquémico Transitorio	4	Ninguno
10	Leve	No	Traumatismo craneo-encefálico	4	Ninguno
14	Leve	Sí	Rectorragia	2	Ninguno

Tabla 29. Acontecimientos adversos de intensidad leve.

5.6.3. Acontecimientos adversos según su código MedDRA.

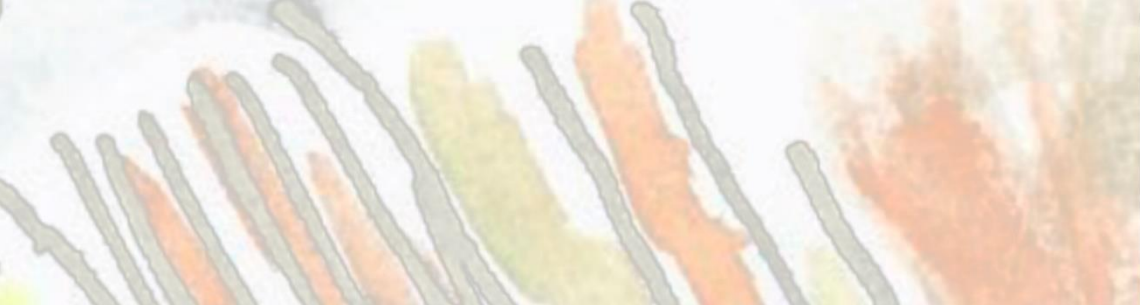
La terminología MedDRA es la terminología médica internacional desarrollada bajo el auspicio de la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano con el objetivo principal de su normalización para comunicaciones de registro sanitario, beneficiando tanto a organismos reguladores como a las industrias ya que mejora la calidad, el cumplimiento de plazos establecidos y la disponibilidad de los datos para su análisis (339).

En la Tabla 30 se recogen codificados todos los AA acontecidos, siguiendo la clasificación MedDRA versión 16.0.

Caso	Código	Código	Código	Código	Código
	LLT	PT	HLT	HLGT	SOC
1	Sangrado anal 10049563	Hemorragia anal 10049555	Hemorragias gastrointestinales 10052742	Trastornos vasculares hemorrágicos 10047075	Trastornos vasculares 10047065
14					
2	Dolor de ingle 10033403	Dolor inguinal 10018735	Alteraciones de tejidos blandos NCOC 10041288	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo NCOC 10028393	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 10028395
3	Hinchazón periproctal 10034645	Tumefacción anorrectal 10074526	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Hinchazón periproctal 10034645	Tumefacción anorrectal 10074526
5					
6					
13					
17					
4	Dorsalgia 10064734	Dolor de espalda 10003988	Dolor y molestias musculares y del tejido conectivo 10068757	Dolor y molestias musculares y del tejido conectivo NCOC 10028393	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 10028395
14					
8	Proctalgia 10036772	Proctalgia 10036772	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
15					
10	Hipocalcemia 10020949	Hipocalcemia 10020947	Trastornos del metabolismo del calcio 10006975	Trastornos del metabolismo óseo, del calcio, magnesio y fósforo 10013296	Trastornos del metabolismo y de la nutrición 10027433
-10	Accidente Isquémico Transitorio 10044390	Accidente Isquémico Transitorio 10044390	Acontecimientos cerebrovasculares transitorios 10044376	Trastornos vasculares del sistema nervioso central 10007963	Trastornos del sistema nervioso 10029205

10	Traumatismo craneoencefálico 10081923	Lesión traumática craneocerebral 10070976	Lesiones cerebrales NCOC 10052638	Lesiones traumáticas NCOC 10022114	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos 10022117
15	Fisura anal 10002153	Fisura anal 10002153	Trastornos anales y rectales NCOC 10002113	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
17	Fistula anal 10002156	Fistula anal 10002156	Fistulas gastrointestinales 10017952	Enfermedades gastrointestinales NCOC 10017943	Trastornos gastrointestinales 10017947
17	Depresión 10012378	Depresión 10012378	Trastornos depresivos 10012401	Trastornos y alteraciones por estado de ánimo deprimido 10012375	Trastornos psiquiátricos 10037175
19	Síndrome del túnel carpiano 10007697	Síndrome del túnel carpiano 10007697	Mononeuropatías 10027917	Neuropatías periféricas 10034606	Trastornos del sistema nervioso 10029205
19	Insuficiencia venosa crónica 10066682	Enfermedad venosa periférica 10075049	Necrosis e insuficiencia vascular de localización inespecífica NCOC 10029558	Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis 10003216	Trastornos vasculares 10047065

Tabla 30. AA codificados según la terminología MedDRA. LLT: términos del nivel más bajo; PT: términos preferentes; HLT: términos del nivel alto; HLGT: términos agrupados del nivel alto; SOC: clasificación por grupos y sistemas.



Discusión



CAPÍTULO 6

6. DISCUSIÓN.

Recordemos, tal y como se ha expuesto hasta ahora, que la enfermedad fistulosa perianal de origen criptoglandular presenta todavía aspectos que esclarecer, especialmente en relación a su tratamiento quirúrgico. Se trata de una patología muy prevalente y con gran repercusión, tanto desde el punto de vista clínico y económico, como en la esfera psicosocial de los pacientes afectos, tal y como describen Parks et al. y Abcarian et al. (1,2). Por ello, es de vital importancia la elaboración de estudios científicos como este que traten de arrojar mayor evidencia al respecto y así optimizar su manejo.

Autores como Malik et al. (62) han llevado a cabo grandes esfuerzos en la búsqueda del método de elección para el tratamiento de la FPA de origen criptoglandular, sin haber podido demostrar cuál es la técnica quirúrgica ideal, especialmente para los pacientes con FPA compleja. Nosotros creemos, al igual que García Aguilar et al. y Bleier et al. (63,65), que el tratamiento debe aunar los principios de erradicación del TF sin recidiva a largo plazo y mantenimiento, a su vez, de la indemnidad del aparato esfinteriano.

En este contexto aparece descrita en la literatura la aplicación de agentes sellantes sobre los TF, con resultados prometedores, aunque dispares. Varios autores, como Jensen et al. (262,264,287,290,308), han demostrado la aplicabilidad del HAC en el campo de la ingeniería de tejidos en diferentes ámbitos de la medicina. La razón de este estudio es la ausencia de publicaciones sobre la factibilidad, seguridad y eficacia del HAC como agente sellante en el tratamiento de las FPA.

6.1. Análisis de la factibilidad.

Ya hemos indicado con anterioridad que la factibilidad de un estudio tiene en cuenta su viabilidad desde el punto de vista operativo, técnico, económico, temporal y ético. Estos medios necesarios suelen valorarse y garantizarse mediante el diseño del proyecto por lo que, en la práctica, el análisis de factibilidad de un procedimiento de sellado se centra en analizar la posibilidad de llevar a cabo su administración en todos los pacientes seleccionados siguiendo cada uno de los pasos establecidos en su protocolo.

En la literatura encontramos un estudio con un diseño similar al nuestro que informa de un 100% de factibilidad para la administración de PRGF con pegamento de fibrina en las FPA – TE (213). Nuestro trabajo ha alcanzado los mismos resultados si tenemos en cuenta que los cinco pacientes a los que no se les realizó el procedimiento según el protocolo fueron realmente errores en el reclutamiento, es decir, se demostró la presencia de algún criterio de exclusión que no había sido identificado hasta la realización de la exploración quirúrgica.

6.2. Seguridad del tratamiento.

El sellado de FPA mediante HAC presenta resultados en cuanto a su perfil de seguridad acordes a los descritos en la literatura para otros agentes sellantes.

Trabajos como el de García Olmo et al. (208) sobre el sellado mediante células madre se limitan a indicar la ausencia de AA importantes o complicaciones en relación al procedimiento. Otras publicaciones, como la de Guadalajara et al. (340), analizan de forma retrospectiva los AA relacionados con el tratamiento entre el segundo y quinto año tras el sellado con células madre, informando tan solo de dos casos de AA, ambos no relacionados con el tratamiento. En otro

trabajo observacional prospectivo y multicéntrico en relación al sellado con Permacol® (198), se describe una incidencia acumulada de AA de un 23% al año, mucho menor al 65% obtenido en nuestro estudio. No obstante, cabe destacar que el análisis retrospectivo en uno y el diseño observacional del otro trabajo, podría llevar a una menor detección de los AA.

García Olmo et al. en un estudio previo llevan a cabo un análisis pormenorizado, similar al nuestro, incluyendo el seguimiento, tipo, gravedad, duración del AA y relación con el procedimiento (207). Ellos reportan cuatro AA graves, uno de ellos relacionado con el tratamiento, con un total de 52 AA tras un seguimiento de un año y en una muestra de 35 pacientes. No es posible la comparación, entre otros motivos por el diferente tamaño muestral, pero nosotros describimos un total de 22 AA, un AA grave y ningún AA grave relacionado con el tratamiento.

De la Portilla et al. (213) publican un estudio que analiza el perfil de seguridad del PGFR en el sellado de FPA complejas de origen criptoglandular con un diseño similar al del presente trabajo y con una duración del seguimiento de un año, obteniendo incidencias acumuladas menores en cuanto a AA moderados (20% *vs.* 50% en nuestro trabajo) y relacionados (14,3% *vs.* 35% en nuestro trabajo), aunque mayores respecto a los AA leves (45% *vs.* 25% en nuestro trabajo) y graves (24,5% *vs.* 5% en nuestro trabajo). En una publicación posterior, también de nuestro grupo (215), un ECA fase III comparando PRP *vs.* fibrina en un total de 56 pacientes, tuvieron lugar 60 AA, de los cuales 4 AA fueron descritos como relacionados con el tratamiento.

Nuestro grupo ha incorporado en la metodología de trabajo la codificación de los AA mediante la nomenclatura internacional MEDdra. Creemos que este registro de los AA de una forma objetiva podría ser útil de cara a la comparación respecto al perfil de seguridad de los diferentes agentes sellantes, siendo recomendable su aplicación para sucesivos estudios relacionados.

6.3. Análisis de la eficacia del tratamiento.

En una revisión sistemática del año 2015 fueron publicadas tasas de curación para FPA complejas que oscilaron entre el 0 y el 75% (33). No obstante, cabe destacar que en la literatura no se han consensuado los criterios para definir la eficacia tras el tratamiento de las FPA, variando entre los diferentes trabajos. Además, muchos de ellos, como el nuestro, no presentan el análisis de la eficacia como objetivo principal, por lo que se deben tomar precauciones a la hora de establecer conclusiones.

La mayoría de las publicaciones analizan la eficacia tras el sellado en términos de tasas de curación, aunque con distintas definiciones. Sin embargo, otros estudios, especialmente aquellos con análisis a más a largo plazo, se centran en analizar la tasa de recidiva, más que la de curación, como en el trabajo de Göttgens et al. sobre el sellado con PRP asociado a colgajo mucoso (114).

A pesar de la dificultad para la comparación de las tasas de eficacia por los motivos anteriormente expuestos, García Olmo et al. publicaron dos trabajos acerca del sellado con células madre. En el primero de ellos (207), un ECA fase II, comparando el sellado con fibrina y células madre *vs.* fibrina aislada, obtuvieron tasas de curación al año del 16 y 71% respectivamente. En el otro (208), publicaron nuestra misma tasa de curación completa al año, del 60%, tras sellado con células madre. Ambas muestras fueron diferentes a la nuestra, dado que incluyeron a pacientes con enfermedad de Crohn y, en el segundo caso, solo a pacientes con FPA recidivadas. En un ECA fase III multicéntrico de Herreros et al. (209), que excluyó a pacientes con enfermedad de Crohn, se obtuvieron tasas de curación en torno al 55% con células madre y pegamento de fibrina (con ligeras variaciones según la dosis administrada) y del 37% para fibrina aislada.

En relación a los resultados tras sellado con Permacol®, en un estudio observacional multicéntrico (198), con similares criterios de inclusión y exclusión respecto a los de nuestro trabajo, informaron una tasa de curación al año del 54%. Los resultados en un estudio retrospectivo a más largo plazo, de Schiano et al. (203), fueron similares, comparando a 31 pacientes tratados mediante colgajo rectal y 21 mediante sellado con Permacol® y obteniendo tasas de curación a los dos años del 65 y 52% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al sellado mediante BioGlue®, De la Portilla et al. han publicado dos trabajos. En el primero de ellos (210), obtienen una tasa de curación del 50% al año del tratamiento de FPA – TE de origen criptoglandular y, posteriormente, en una carta al editor publicada en 2010 (211) con resultados a más largo plazo, completan estos resultados, reportando una tasa de curación a los 60 meses del 21%.

Nuestro grupo también ha arrojado resultados tras otros tipos de sellado. Así, en un ECA fase II (213), con un diseño similar al del presente trabajo aunque incluyendo solo FPA-TE tratadas mediante sellado con PRGF, se obtuvieron tasas de curación (curación global 44,4%; curación completa 33,3%; curación parcial 11,1%) que fueron inferiores a las obtenidas por nosotros tras sellado con HAC (curación global 65%; curación completa 60%; curación parcial 5%). En otro ECA de De la Portilla et al. (215), en este caso fase III, comparando sellado mediante PRP frente a pegamento de fibrina, se objetivaron tasas de curación al año mayores, aunque no estadísticamente significativas, a favor del primero (curación global 71 vs. 58,3%; curación completa 48,4 vs. 41,7%; curación parcial 22,6 vs. 16,7%).

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la curación, Sugrue et al. (341) informan de que la mayoría de las recidivas tienen lugar en los tres primeros meses del

seguimiento y de que parece que predomina la curación temprana tras el sellado, en nuestro caso antes de seis meses tras el tratamiento. Nuestros resultados se muestran acordes a los publicados por Giordano et al. tras la inyección de Permacol® (198) y por nuestro grupo tras sellado con PRGF (213), PRP y fibrina (215).

Como punto fuerte de nuestro estudio, no siendo práctica habitual en la literatura publicada, nuestros resultados en términos de curación desde el punto de vista clínico se han comparado con los resultados ecográficos, obteniendo una tasa de concordancia excelente, con un índice Kappa de 0,89. La EEA fue realizada a todos nuestros pacientes, obteniendo como único caso discordante un paciente con OFE cerrado sin emisión de líquido a través del mismo y con EEA que objetivó mejoría sin alcanzar la curación completa desde el punto de vista ecográfico (persistencia del TF sin comunicación con el canal anal).

Por tanto, en base a los resultados obtenidos y a los publicados en la literatura y tomando precauciones a la hora de establecer conclusiones al respecto, parece que el tratamiento que proponemos tiene una eficacia aceptable y debería ser tenido en cuenta como alternativa en el arsenal terapéutico de la FPA compleja de origen criptoglandular, a falta de más estudios al respecto.

6.3.1. Análisis de las variables basales en la curación.

Nuestra muestra estuvo conformada por un 70% de varones, lo cual es concordante con la literatura, existiendo varias publicaciones que muestran una mayor frecuencia de las FPA en el sexo masculino como la de Nelson et al. (13). Algunos autores como Zimmerman et al. (128) presentan la teoría del sexo femenino como factor protector tras algunas técnicas de tratamiento de la FPA, como el colgajo de avance anocutáneo. No obstante, esta asociación entre el sexo

y la curación tras el sellado con HAC no ha podido ser probada en nuestro estudio.

En cuanto a la edad, el rango de presentación típico reportado en la literatura es de entre 30 y 40 años (12), encontrándose nuestra muestra con una edad media superior, de 50,25 años \pm 12,37, aunque siendo el grupo de edad predominante el comprendido entre los 21 y 40 años (50% de nuestra muestra). La edad mayor a 45 años ha sido propuesta por Abbas et al. y Emile et al. (69,70) como factor de riesgo general para el fracaso del tratamiento, aunque otros autores como Hamadani et al. (24) han encontrado peores resultados tras el colgajo de avance rectal en pacientes jóvenes, probablemente debido al mayor tono esfinteriano. Nosotros hemos obtenido una menor curación en los pacientes de menor edad de forma estadísticamente significativa, aunque con una fuerza de asociación leve (OR=1,10; p=0,03), quizás también debido a estas diferencias en el tono esfinteriano.

A pesar de que Schwandner et al. y Ellis et al. (107,108) han descrito mayores tasas de recidiva en relación a diferentes comorbilidades como la DM o el alcoholismo. En nuestro trabajo se ha objetivado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de curación ante la presencia de comorbilidades previas (OR=16,00; p=0,03) y al aumentar su número (OR=6,16; p=0,01), así como en pacientes con antecedentes de tratamiento domiciliario (OR=13,75; p=0,02). Sin embargo, en nuestra muestra, la curación no se mostró relacionada con el tipo concreto de comorbilidad ni tampoco con el antecedente específico de toma de antiagregantes.

Aunque existen estudios que han señalado a la obesidad como factor de riesgo independiente para el fracaso de las técnicas de reparación de la FPA (108), especialmente en el caso del LIFT (342), nosotros no hemos podido corroborar ese dato tras sellado con HAC, sin bien es cierto que la gran mayoría de nuestra

población se encontraba en parámetros de sobrepeso u obesidad, por lo que la selección de pacientes no sería la adecuada para probar este punto.

También se ha propuesto en la literatura al tabaquismo como factor de riesgo para la recidiva de la FPA tras la cirugía (107), especialmente tras tratamiento mediante colgajo de avance de espesor completo o parcial (107,343), *plug* (165) o LIFT (149). En el caso del HAC no hemos podido ratificar esta relación, si bien es cierto que tampoco era el objetivo del estudio.

Por otra parte y en relación a las variables basales de la FPA, tanto el antecedente como el número de intervenciones previas se han descrito en la literatura como factores de riesgo para fracaso del tratamiento (109–111,149), no encontrándose en nuestro trabajo relación estadísticamente significativa.

Asimismo, el grado de complejidad de la FPA (69) , el diagnóstico de FPA – TE (344) y la localización posterior del TF (165) también han sido descritos como factores predictores de fracaso del tratamiento quirúrgico. En nuestro estudio nuevamente ni estos factores ni el tiempo de evolución de la FPA estuvieron relacionados de forma estadísticamente significativa con la tasa de éxito del tratamiento. No obstante, todos nuestros pacientes eran portadores de FPA complejas (diecinueve pacientes con FPA – TE y un paciente con FPA – IE asociada a IF), lo que impide establecer conclusiones al respecto.

Aunque en un metaanálisis reciente publicado en el año 2019 por Mei et al. (344), no se ha encontrado disminución de la tasa de recidiva tras colocación de un setón de drenaje previo a la cirugía definitiva, en otros estudios sí se han objetivado beneficios (215). A día de hoy tampoco se ha esclarecido si existe un tiempo mínimo a mantener en los casos en los se opte por su colocación. Nuestro trabajo no nos permite obtener conclusiones respecto a la eficacia del tratamiento en relación a la presencia de un setón de drenaje, ya que por protocolo fue colocado a todos nuestros pacientes. Además, tampoco podemos establecer un

mínimo de tiempo con el mismo tras no haber obtenido asociación estadísticamente significativa entre la curación y el número de semanas con el setón, aunque debemos recordar que por protocolo todos nuestros pacientes lo requerían durante un mínimo de doce semanas.

6.3.1.1. Influencia de las variables intraoperatorias y del seguimiento.

En la literatura se ha descrito el sellado de FPA como un procedimiento relativamente rápido y sencillo, con tiempos medios de $26,3 \pm 10$ minutos tras sellado con PRP y de $31 \pm 13,1$ minutos tras fibrina (215). La inyección del HAC en nuestro estudio se realizó en una media de $12,55 \pm 4,54$ minutos, de forma considerablemente más rápida que las técnicas previamente indicadas y también respecto a otras novedosas como el FiLaC™, el VAAFT o el OSTC (220), aunque teniendo en cuenta posibles diferencias entre los trabajos a la hora de contabilizar el tiempo quirúrgico.

La cantidad de producto utilizada fue de 1,5 ml (1,0-2,0) para el HAC y de 2 ml (2,0-6,75) para el cloruro cálcico, volúmenes similares a los referidos por Giordano et al. (198) respecto a la pasta de colágeno.

Establecimos un tiempo de seguimiento de un año, práctica habitual en los estudios de nuestro grupo tras realizar alguna técnica de sellado (210,213,215) y basándonos en base a la literatura disponible sobre las diferentes opciones de tratamiento de FPA, si bien es cierto que hay estudios publicados con resultados más a largo plazo (211,340,345).

El cumplimiento del seguimiento en estos trabajos es variable aunque suele ser alto, de en torno al 90% en un estudio de De la Portilla et al. sobre PRP vs. fibrina

(215), del 96% tras PRP asociado a colgajo mucoso según Gottgens et al. (114) o del 100% como es el caso de nuestro estudio.

En cuanto a las variables registradas durante dicho seguimiento, en la literatura está descrita la relación entre el fracaso del tratamiento y la expulsión del tapón, tanto para el pegamento de fibrina (211,215) como para los *plug* (180). Nosotros no hemos podido confirmar esta relación al no presentar casos referidos por nuestros pacientes de expulsión del HAC.

Por último, destacamos que hemos objetivado menores tasas de curación al final del estudio ante la emisión de pus u otro líquido en la visita realizada a los seis meses de la administración, de forma estadísticamente significativa. Esto podría estar reflejando que aquellos pacientes sin curación tras seis meses del tratamiento, raramente lo harán tras un año del mismo.

6.4. Análisis del dolor tras el tratamiento.

Existen publicaciones que han logrado establecer una relación entre la curación y el dolor medido mediante la EVA (213,215). En nuestro estudio la curación no se asoció de forma estadísticamente significativa con esta variable, aunque cabe destacar que no se había definido como uno de los objetivos principales.

No disponemos de amplia evidencia acerca de la valoración del dolor de forma subjetiva tras algún procedimiento de sellado, destacando trabajos que informan de una disminución del mismo, como el de De la Portilla et al. (215) tras tratamiento tanto con PRP como con fibrina o el de Schiano et al. (346) tras sellado con pasta de colágeno.

Nosotros hemos obtenido resultados acordes, aunque no estadísticamente significativos, al igual que en otro trabajo de Schiano et al. (203) que comparaba

el colgajo de avance rectal y el sellado con pasta de colágeno. En nuestra población objetivamos una pequeña elevación que no alcanzó el nivel basal a los seis meses de la intervención, que podría ser debida a cuatro AA moderados no relacionados con el tratamiento que cursaron con dolor (dorsalgia, fisura anal y síndrome del túnel carpiano).

6.5. Análisis de la calidad de vida tras el tratamiento.

Tampoco disponemos de una amplia variedad de estudios que analicen los cambios en la calidad de vida tras el sellado de TF.

Herreros et al. (209) no objetivaron cambios estadísticamente significativos en la misma tras sellado con células madre o fibrina, mientras que en el trabajo de García Olmo et al. (207) sí tuvo lugar una mejoría de la calidad de vida medida mediante el test SF-12, que además fue mayor de forma estadísticamente significativa para los pacientes tratados con células madre.

La mejoría de la calidad de vida tras sellado mediante PRP ha sido publicada por el grupo de Lara et al. (345). En otro trabajo (215), que comparó el PRP con la fibrina, se objetivaron incrementos mayores en la calidad de vida medida mediante el test SF-36 versión 2 para el primer grupo.

Nuestro estudio ha arrojado resultados acordes a los publicados previamente, aunque no estadísticamente significativos, en cuanto a mejoría en la mayoría de los *ítems* del cuestionario de calidad de vida SF-36 versión 2.

6.6. Análisis de la incontinencia tras el tratamiento.

Existe cierta evidencia acerca de la mejoría de la IF tras el sellado de FPA, incluso en FPA recidivadas, como ha sido publicado por García Olmo et al. (208) en relación al tratamiento mediante células madre.

Herreros et al. (209) constataron esta mejoría del *score* de Wexner tras tratamiento mediante células madre e incluso objetivaron un empeoramiento del mismo tras utilización de pegamento de fibrina.

En cuanto al sellado con Permacol®, Giordano et al. (198) también informan de una mejoría de la IF tras su utilización, medida mediante el *score* de Wexner.

Nuestro grupo ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre la curación y el *score* de Wexner tras sellado con PRGF (213) y ausencia de impacto en la continencia tras sellado con fibrina o PRP (215).

Asimismo, el HAC también se ha relacionado con una mejoría del *score* de Wexner, de nuevo no estadísticamente significativa, y sin relación con la curación.

6.7. Análisis crítico de la metodología del estudio.

Hoy en día disponemos de una modesta cantidad de estudios acerca del uso de las diferentes técnicas de sellado en la FPA, la mayoría de ellos con diseños prospectivos, unicéntricos y con un número escaso de pacientes, como refleja la revisión sistemática sobre el pegamento de fibrina de Swinscoe et al. (195). Disponemos de algunas publicaciones respecto a la viabilidad y perfil de seguridad de diferentes agentes sellantes, todas ellas incluyendo a una población menor a treinta pacientes, como observamos en los trabajos sobre células madre

de García Olmo et al. (207) y sobre BioGlue® (347) y PRP (213) de De la Portilla et al. Nuestro trabajo es el primero que trata de estudiar la posible nueva indicación del HAC en el sellado de las FPA, siguiendo un diseño similar y con un total de veinte pacientes.

En los estudios de factibilidad y seguridad es frecuente la ausencia de aleatorización, como en nuestro caso. Aunque el objetivo principal de este tipo de estudios es determinar la viabilidad y perfil de seguridad y para ello no es necesaria la comparación con un grupo control, existen trabajos que establecieron aleatorización, como el de Guadalajara et al. (340) y García Olmo et al. (207), ambos en relación a sellado con células madre.

En la literatura publicada, los criterios de selección son heterogéneos. Por una parte, hay estudios que incluyen tanto FPA criptoglandulares como las asociadas a enfermedad de Crohn, como en los trabajos de García Olmo et al. (207,208). Nosotros solo seleccionamos a pacientes con FPA de origen criptoglandular con el objetivo de disminuir la posibilidad de sesgos.

La mayoría de las publicaciones se centran en las FPA complejas, aunque con diferentes criterios de definición de la complejidad. Existen estudios que solo incluyen FPA recidivadas con fracasos de tratamientos previos, como Herreros et al. (205) para el sellado con células madre; otros que solo incluyen FPA - TE, como De la Portilla et al. (213) para el sellado con PRGF; mientras que en nuestro diseño incluimos tanto FPA – IE con IF como FPA – TE.

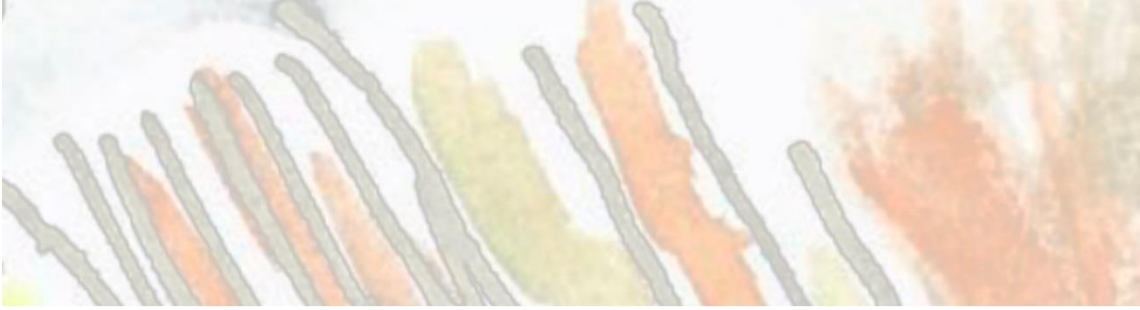
Por otra parte, tampoco hay consenso respecto a la necesidad de colocación de sedal con anterioridad al sellado, aunque es una práctica frecuente y nosotros la incluimos en nuestro protocolo para evitar la presencia de posibles colecciones que puedan ocasionar sesgos en los resultados. No obstante, tanto García Olmo et al. (208) como Giordano et al. (198) no utilizaron este recurso previamente al

sellado con células madre y Permacol® respectivamente y esto no demostrado falta de viabilidad para ninguna de las dos técnicas.

Nuestro trabajo ha sido diseñado con unos criterios de selección estrictos con el objetivo de homogeneizar la muestra, incluyendo solo FPA criptoglandulares complejas (TE o IE que asociaron IF), con ausencia de actividad inflamatoria constatada mediante EEA y tutorizadas mediante sedal.

Presentamos como limitaciones de nuestro estudio y fuentes de posibles sesgos el pequeño tamaño muestral y la ausencia de aleatorización y grupo control, por lo que debemos ser cautos a la hora de establecer conclusiones.

Sin embargo, el presente estudio podría establecerse como punto de partida para el diseño de otros nuevos trabajos de investigación que arrojen mayor evidencia acerca del tratamiento de la fístula perianal compleja. En el futuro sería necesario obtener una mejor definición del papel de los diferentes agentes sellantes y, especialmente, del HAC, a la vista de los prometedores resultados que hemos obtenido. También sería interesante establecer con mayor precisión qué pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento, probar su indicación en fístulas perianales complejas de origen no criptoglandular y analizar su combinación con otros agentes sellantes, como podría ser el PRP.



Conclusiones

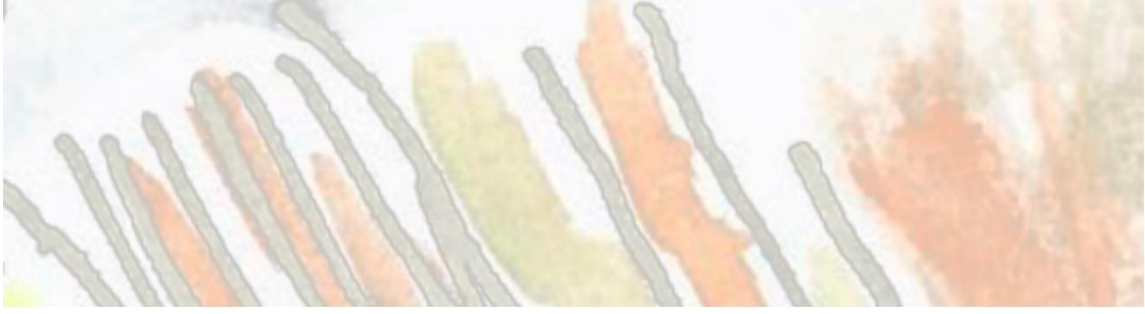


7. CONCLUSIONES.

1. El empleo del hidrogel de alginato de calcio como agente sellante en el tratamiento de las fístulas perianales complejas de origen criptoglandular es un procedimiento factible.
2. El perfil de seguridad es asumible y no se han descrito acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento ni acontecimientos adversos que hayan obligado a abandonos del estudio.
3. El hidrogel de alginato de calcio como sellante de fístulas perianales complejas de origen criptoglandular presenta una eficacia clínica aceptable, con una tasa de curación del 65% al año de la intervención, correspondiendo el 60% a curación completa y el 5% a curación parcial.
4. El 60% de los pacientes tratados mediante hidrogel de alginato de calcio presentaron curación ecográfica completa al año de la administración, mostrando una alta tasa de concordancia con los hallazgos clínicos.
5. La mediana del tiempo hasta la mejoría y curación sin recidiva posterior fue el mismo, de seis meses tras la cirugía.
6. Se ha encontrado mayor curación en relación a la edad de los pacientes al inicio del estudio, al antecedente y número de comorbilidades y al

tratamiento domiciliario, así como a la supuración o emisión de otro líquido diferente a pus registradas tras seis meses de la inyección del agente sellante.

7. Las alteraciones de la continencia tras el tratamiento con hidrogel de alginato de calcio han mejorado de forma ligera, aunque sin alcanzar la significancia estadística.
8. El dolor medido mediante la Escala Visual Analógica ha disminuido de forma discreta entre el inicio y el final del estudio, aunque este resultado no ha sido estadísticamente significativo y no ha mostrado asociación con la curación.
9. Aunque sin significación estadística, la calidad de vida medida mediante el cuestionario SF-36 versión 2 se ha visto incrementada respecto a sus valores basales en los *ítems* dolor corporal, vitalidad, función social, salud mental, evolución declarada de salud y las escalas normalizadas de componentes físicos y mentales, mientras que se ha objetivado un empeoramiento en el *ítem* salud general.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.

1. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976 Jan;63(1):1–12.
2. Abcarian H. *Anal Fistula: Principles and Management.* New York: Springer New York; 2014.
3. J A. *Treatises of fistula-in-ano.* English text Soc Orig Ser n8; 1910. 139 p.
4. Cosman BC. All's Well That Ends Well: Shakespeare's treatment of anal fistula. *Dis Colon Rectum.* 1998 Jul;41(7):914–24.
5. L G. *ST Mark's Hospital. A social history of a specialised hospital.* Oxford University Press; 1985.
6. Gordon PH. Anorectal anatomy and physiology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001 Mar;30(1):1–13.
7. Goligher JC, Duthie HL NH. *Surgery of the anus, rectum, and colon.* 1967.
8. Szereszwski J. *Anatomía del recto, conducto anal y aparato esfinteriano.*
9. Parrilla Paricio P, Landa García JI, Asociación Española de Cirujanos. *Manual de la Asociación Española de Cirujanos.* Médica Panamericana; 2010.
10. Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Post S, Ruppert R, et al. German S3 guidelines: anal abscess and fistula (second revised version). *Langenbeck's Arch Surg.* 2017;402(2):191–201.
11. Almeida IS, Wickramasinghe D, Weerakkody P, Samarasekera DN. Treatment of fistula in-ano with fistula plug: Experience of a tertiary care centre

in South Asia and comparison of results with the West. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):1–5.

12. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, Herreros D, García-Olmo D. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Dec;22(12):1459–62.

13. Nelson RL, Abcarian H, Davis FG, Persky V. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. *Dis Colon Rectum*. 1995 Apr;38(4):341–4.

14. Beaulieu R, Bonekamp D, Sandone C, Gearhart S. Fistula-in-ano: when to cut, tie, plug, or sew. *J Gastrointest Surg*. 2013 Jun 12;17(6):1143–52.

15. McColl I. The comparative anatomy and pathology of anal glands. Arris and Gale lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th February 1965. *Ann R Coll Surg Engl*. 1967 Jan;40(1):36–67.

16. El-Tawil AM. Mechanism of non-specific-fistula-in-ano: Hormonal aspects-Review. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol*. 2012 Feb;19(1):55–9.

17. Phillips RKS, Clark S. *Colorectal surgery*. Saunders/Elsevier; 2014. 304 p.

18. Gosselink MP, van Onkelen RS, Schouten WR. The cryptoglandular theory revisited. *Color Dis*. 2015;17(12):1041–3.

19. SD Wexner AZ. *Coloproctology*. 1st ed. London: Springer; 2010.

20. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar 5;89(3):219–29.

21. Ratto C, Litta F, Lucchetti D, Parello A, Boninsegna A, Arena V, et al. Immunopathological characterization of cryptoglandular anal fistula: a pilot study investigating its pathogenesis. *Color Dis*. 2016;18(12):O436–44.

22. van Onkelen RS, Gosselink MP, van Meurs M, Melief MJ, Schouten WR, Laman JD. Pro-inflammatory cytokines in cryptoglandular anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2016;20(9):619–25.
23. Ramanujam PS, Prasad ML, Abcarian H, Tan AB. Perianal abscesses and fistulas. A study of 1023 patients. *Dis Colon Rectum*. 1984 Sep;27(9):593–7.
24. Hamadani A, Haigh PI, Liu I-LA, Abbas MA. Who is at risk for developing chronic anal fistula or recurrent anal sepsis after initial perianal abscess? *Dis Colon Rectum*. 2009 Feb;52(2):217–21.
25. Chrabot CM, Prasad ML, Abcarian H. Recurrent anorectal abscesses. *Dis Colon Rectum*. 1983 Feb;26(2):105–8.
26. Wang D, Yang G, Qiu J, Song Y, Wang L, Gao J, et al. Risk factors for anal fistula: a case-control study. *Tech Coloproctol*. 2014 Jul 23;18(7):635–9.
27. Cioli VM, Gagliardi G, Pescatori M. Psychological stress in patients with anal fistula. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Aug;30(8):1123–9.
28. Devaraj B, Khabassi S, Cosman BC. Recent smoking is a risk factor for anal abscess and fistula. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jun;54(6):681–5.
29. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. - PubMed - NCBI. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;73(4):219–24.
30. Seow-Choen F, Nicholls RJ. Anal fistula. *Br J Surg*. 1992 Mar;79(3):197–205.
31. de Groof EJ, Cabral VN, Buskens CJ, Morton DG, Hahnloser D, Bemelman WA. Systematic review of evidence and consensus on perianal fistula: An analysis of national and international guidelines. *Color Dis*. 2016;18(4):O119–34.

32. Michalopoulos A, Papadopoulos V, Tziris N, Apostolidis S. Perianal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2010 Nov 30;14(S1):15–7.
33. Göttgens KWA, Smeets RR, Stassen LPS, Beets G, Breukink SO. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(5):583–93.
34. Fazio VW. Complex anal fistulae. *Gastroenterol Clin North Am*. 1987 Mar;16(1):93–114.
35. Martí M, García-Domingo MI, Gómez R MC NA. Diagnosis and treatment of complex anorectal fistulas. *Cir Esp*. 2004;76(3):142–8.
36. Jordán J, Roig J V, García Armengol J, Esclapez P, Jordán Y, García Granero E, et al. [Importance of physical examination and imaging techniques in the diagnosis of anorectal fistulae]. *Cir Esp*. 2009 Apr;85(4):238–45.
37. Yamana T. Japanese Practice Guidelines for Anal Disorders II. Anal fistula. *J Anus, Rectum Colon*. 2018;2(3):103–9.
38. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016 Dec;59(12):1117–33.
39. Sneider EB, Maykel JA. Anal abscess and fistula. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Dec;42(4):773–84.
40. Gonzalez-Ruiz C, Kaiser AM, Vukasin P, Beart RW, Ortega AE. Intraoperative physical diagnosis in the management of anal fistula. Vol. 72, *American Surgeon*. 2006. p. 11–5.

41. Plaikner M, Loizides A, Peer S, Aigner F, Pecival D, Zbar A, et al. Transperineal ultrasonography as a complementary diagnostic tool in identifying acute perianal sepsis. *Tech Coloproctol*. 2014 Feb 17;18(2):165–71.
42. Zbar AP. David Henry Goodsall: reassessment of the rule. *Tech Coloproctol*. 2009;13(3):185–8.
43. Klein JW. Common anal problems. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):609–23.
44. Morris J, Spencer JA, Ambrose NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *Radiographics*. 2000 May;20(3):623–35; discussion 635-7.
45. Stoker J, Hussain SM, van Kempen D, Elevelt AJ, Laméris JS. Endoanal coil in MR imaging of anal fistulas. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Feb;166(2):360–2.
46. Garcia-Granero A, Granero-Castro P, Frasson M, Flor-Lorente B, Carreño O, Espí A, et al. Management of cryptoglandular supralelevator abscesses in the magnetic resonance imaging era: a case series. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(12):1557–64.
47. Deen KI, Williams JG, Hutchinson R, Keighley MR, Kumar D. Fistulas in ano: endoanal ultrasonographic assessment assists decision making for surgery. *Gut*. 1994 Mar 1;35(3):391–4.
48. Brilliantino A, Iacobellis F, Di Sarno G, D’Aniello F, Izzo D, Paladino F, et al. Role of tridimensional endoanal ultrasound (3D-EAUS) in the preoperative assessment of perianal sepsis. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Apr 3;30(4):535–42.
49. Perea MJ RR. Papel de la ecografía endorrectal en la sepsis perianal: fístula anal. In: F de la P de J, editor. *Compendio teórico-práctico de ecografía anorrectal y colónica endoscópica*. FOINCO; 2012. p. 145–60.

50. Garcés-Albir M, García-Botello SA, Espi A, Pla-Martí V, Martín-Arevalo J, Moro-Valdezate D, et al. Three-dimensional endoanal ultrasound for diagnosis of perianal fistulas: Reliable and objective technique. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Jul 27;8(7):513–20.
51. Kołodziejczak M, Santoro GA, Obcowska A, Lorenc Z, Mańczak M, Sudoł-Szopińska I. Three-dimensional endoanal ultrasound is accurate and reproducible in determining type and height of anal fistulas. *Colorectal Dis.* 2017 Apr;19(4):378–84.
52. Xue Y, Ding S, Ding Y, Liu F. [Comparison of two-dimensional ultrasound and three-dimensional endoanal ultrasound in the diagnosis of perianal fistula]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2014 Dec;17(12):1187–9.
53. Weisman N, Abbas MA. Prognostic value of endoanal ultrasound for fistula-in-ano: a retrospective analysis. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jul;51(7):1089–92.
54. Pomerri F, Dodi G, Pintacuda G, Amadio L, Muzzio PC. Anal endosonography and fistulography for fistula-in-ano. *Radiol Med.* 2010 Aug 22;115(5):771–83.
55. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CRG. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology.* 2004 Dec;233(3):674–81.
56. Benjelloun EB, Souiki T, El Abkari M. Endoanal ultrasound in anal fistulas. Is there any influence on postoperative outcome? *Tech Coloproctol.* 2014 Apr;18(4):405–6.

57. Siddiqui MRS, Ashrafian H, Tozer P, Daulatzai N, Burling D, Hart A, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum*. 2012 May;55(5):576–85.
58. Visscher AP, Felt-Bersma RJF. Endoanal ultrasound in perianal fistulae and abscesses. *Ultrasound Q*. 2015 Jun;31(2):130–7.
59. Amato A, Bottini C, De Nardi P, Giamundo P, Lauretta A, Realis Luc A, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: a consensus statement developed by the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Tech Coloproctol*. 2015;19(10):595–606.
60. Caliste X, Nazir S, Goode T, Street JH, Hockstein M, McArthur K, et al. Sensitivity of computed tomography in detection of perirectal abscess. *Am Surg*. 2011 Feb;77(2):166–8.
61. Weisman RI, Orsay CP, Pearl RK, Abcarian H. The role of fistulography in fistula-in-ano. Report of five cases. *Dis Colon Rectum*. 1991 Feb;34(2):181–4.
62. Malik AI, Nelson RL. Surgical management of anal fistulae: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2008 Jun;10(5):420–30.
63. Bleier JI, Moloo H. Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. *World J Gastroenterol*. 2011;17(28):3286–91.
64. Sözüner U, Gedik E, Kessaf Aslar A, Ergun H, Halil Elhan A, Memikoğlu O, et al. Does adjuvant antibiotic treatment after drainage of anorectal abscess prevent development of anal fistulas? A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):923–9.
65. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Madoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum*. 1996 Jul;39(7):723–9.

66. Van Onkelen RS, Gosselink MP, Thijsse S, Schouten WR. Predictors of outcome after transanal advancement flap repair for high transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(8):1007–11.
67. Jordán J, Roig J V., García-Armengol J, García-Granero E, Solana A, Lledó S. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Color Dis*. 2010 Mar;12(3):254–60.
68. Van Koperen PJ, Wind J, Bemelman WA, Bakx R, Reitsma JB, Slors JFM. Long-term functional outcome and risk factors for recurrence after surgical treatment for low and high perianal fistulas of cryptoglandular origin. *Dis Colon Rectum*. 2008 Oct;51(10):1475–81.
69. Abbas MA, Jackson CH, Haigh PI. Predictors of outcome for anal fistula surgery. Vol. 146, *Archives of Surgery*. 2011. p. 1011–6.
70. Emile SH, Elfeki H, Thabet W, Sakr A, Magdy A, El-Hamed TMA, et al. Predictive factors for recurrence of high transsphincteric anal fistula after placement of seton. *J Surg Res*. 2017;213:261–8.
71. Poon C-M, Chi-Ming P, Ng DC, Chung-Kei DN, Ho-Yin MC, Li RS, et al. Recurrence pattern of fistula-in-ano in a Chinese population. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Mar;17(1):53–7.
72. Marks CG, Ritchie JK. Anal fistulas at St Mark's Hospital. *Br J Surg*. 1977 Feb;64(2):84–91.
73. Roig J V., Jordán J, García-Armengol J, Esclapez P, Solana A. Changes in anorectal morphologic and functional parameters after fistula-in-ano surgery. *Dis Colon Rectum*. 2009 Aug;52(8):1462–9.

74. Ommer A, Wenger FA, Rolfs T, Walz MK. Continence disorders after anal surgery - A relevant problem? Vol. 23, International Journal of Colorectal Disease. 2008. p. 1023–31.
75. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum. 1993 Jan;36(1):77–97.
76. de la Portilla F, Calero-Lillo A, Jiménez-Rodríguez RM, Reyes ML, Segovia-González M, Maestre MV, et al. Validation of a new scoring system: Rapid assessment faecal incontinence score. World J Gastrointest Surg. 2015 Sep 27;7(9):203–7.
77. Toyonaga T, Matsushima M, Kiri T, Sogawa N, Kanyama H, Matsumura N, et al. Factors affecting continence after fistulotomy for intersphincteric fistula-in-ano. Int J Colorectal Dis. 2007 Sep;22(9):1071–5.
78. Buchanan GN, Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Nicholls RJ, Cohen CRG. Potential clinical implications of direction of a trans-sphincteric anal fistula track. Br J Surg. 2003 Oct;90(10):1250–5.
79. Yilmazlar T, Ozturk E, Ozguc H, Ercan I, Vuruskan H, Oktay B. Fournier's gangrene: an analysis of 80 patients and a novel scoring system. Tech Coloproctol. 2010 Sep;14(3):217–23.
80. Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management. Surg Clin North Am. 2010 Feb;90(1):45–68, Table of Contents.
81. Malik AI, Nelson RL, Tou S. Incision and drainage of perianal abscess with or without treatment of anal fistula. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7

82. Mushaya C, Bartlett L, Schulze B, Ho YH. Ligation of intersphincteric fistula tract compared with advancement flap for complex anorectal fistulas requiring initial seton drainage. *Am J Surg.* 2012 Sep;204(3):283–9.
83. Daodu OO, O’Keefe J, Heine JA. Draining setons as definitive management of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(4):499–503.
84. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM.
85. Hall JF, Bordeianou L, Hyman N, Read T, Bartus C, Schoetz D, et al. Outcomes after operations for anal fistula: Results of a prospective, multicenter, regional study. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(11):1304–8.
86. Abramowitz L, Soudan D, Souffran M, Bouchard D, Castinel A, Suduca JM, et al. The outcome of fistulotomy for anal fistula at 1 year: A prospective multicentre French study. *Color Dis.* 2016 Mar 1;18(3):279–85.
87. Oliver I, Lacueva FJ, Pérez Vicente F, Arroyo A, Ferrer R, Cansado P, et al. Randomized clinical trial comparing simple drainage of anorectal abscess with and without fistula track treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2003 Mar;18(2):107–10.
88. Pescatori M, Ayabaca SM, Cafaro D, Iannello A, Magrini S. Marsupialization of fistulotomy and fistulectomy wounds improves healing and decreases bleeding: a randomized controlled trial. *Color Dis.* 2006 Jan;8(1):11–4.
89. Davies M, Harris D, Lohana P, Chandra Sekaran T V., Morgan AR, Beynon J, et al. The surgical management of fistula-in-ano in a specialist colorectal unit. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Sep;23(9):833–8.
90. van Tets WF, Kuijpers HC. Continence disorders after anal fistulotomy. *Dis Colon Rectum.* 1994 Dec;37(12):1194–7.

91. Sangwan YP, Rosen L, Riether RD, Stasik JJ, Sheets JA, Khubchandani IT. Is simple fistula-in-ano simple? *Dis Colon Rectum*. 1994 Sep;37(9):885–9.
92. Göttgens KWA, Janssen PTJ, Heemskerk J, van Dielen FMH, Konsten JLM, Lettinga T, et al. Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(2):213–9.
93. Sjö Dahl R. Proposal: A score to select patients for fistulotomy. *Color Dis*. 2010 May;12(5):487–9.
94. Lunniss PJ, Kamm MA, Phillips RKS. Factors affecting continence after surgery for anal fistula. *Br J Surg*. 1994;81(9):1382–5.
95. Schouten WR, van Vroonhoven TJ. Treatment of anorectal abscess with or without primary fistulectomy. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1991 Jan;34(1):60–3.
96. Belmonte Montes C, Ruiz Galindo GH, Montes Villalobos JL, Decanini Terán C. [Fistulotomy vs fistulectomy. Ultrasonographic evaluation of lesion of the anal sphincter function]. *Rev Gastroenterol Mex*;64(4):167–70.
97. Murtaza G, Shaikh FA, Chawla T, Rajput BU, Shahzad N, Ansari S. Fistulotomy versus fistulectomy for simple fistula in ano: A retrospective cohort study. *J Pak Med Assoc*. 2017 Mar 1;67(3):339–42.
98. Ratto C, Litta F, Parello A, Zaccone G, Donisi L, De Simone V. Fistulotomy with end-to-end primary sphincteroplasty for anal fistula: Results from a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):226–33.
99. Williams JG, Farrands PA, Williams AB, Taylor BA, Lunniss PJ, Sagar PM, et al. The treatment of anal fistula: ACPGIBI position statement. *Color Dis*. 2007 Oct;9(SUPPL.4):18–50.

100. Zbar AP, Ramesh J, Beer-Gabel M, Salazar R, Pescatori M. Conventional cutting vs. internal anal sphincter-preserving seton for high trans-sphincteric fistula: A prospective randomized manometric and clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2003 Jul;7(2):89–94.
101. Patton V, Chen CM, Lubowski D. Long-term results of the cutting seton for high anal fistula. *ANZ J Surg.* 2015;85(10):720–7.
102. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. Vol. 11, *Colorectal Disease.* 2009. p. 564–71.
103. G N. New operation for complete laceration of the perineum designed for the purpose of eliminating infection from the rectum. *Trans Am Gynecol Soc.* 1902;27:357–63.
104. Boenicke L, Karsten E, Zirngibl H, Ambe P. Advancement Flap for Treatment of Complex Cryptoglandular Anal Fistula: Prediction of Therapy Success or Failure Using Anamnestic and Clinical Parameters. *World J Surg.* 2017;41(9):2395–400.
105. Madbouly KM, Shazly W El, Abbas KS, Hussein AM. Ligation of intersphincteric fistula tract versus mucosal advancement flap in patients with high transsphincteric fistula-in-ano: A prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(10):1202–8.
106. Mitalas LE, Dwarkasing RS, Verhaaren R, Zimmerman DDE, Schouten R. Is the outcome of transanal advancement flap repair affected by the complexity of high transsphincteric fistulas? Vol. 54, *Diseases of the Colon and Rectum.* 2011. p. 857–62.
107. Ellis CN, Clark S. Effect of tobacco smoking on advancement flap repair of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2007 Apr;50(4):459–63.

108. Schwandner O. Obesity is a negative predictor of success after surgery for complex anal fistula. *BMC Gastroenterol.* 2011 May 23;11.
109. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum.* 2002 Dec;45(12):1622–8.
110. Goos M, Manegold P, Grüneberger M, Thomusch O, Ruf G. Long-term results after endoanal advancement flap repair for fistulas-in-ano. How important is the aetiology? *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(3):413–9.
111. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG, et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum.* 2002 Dec;45(12):1616–21.
112. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Beets-Tan RG, Russel MGVM, van Gemert WG. Staged mucosal advancement flap for the treatment of complex anal fistulas: Pretreatment with noncutting Setons and in case of recurrent multiple abscesses a diverting stoma. *Color Dis.* 2005 Sep;7(5):513–8.
113. Mitalas LE, Van Wijk JJ, Gosselink MP, Doornebosch P, Zimmerman DDE, Schouten WR. Seton drainage prior to transanal advancement flap repair: Useful or not? *Int J Colorectal Dis.* 2010 Dec;25(12):1499–502.
114. Göttgens KW, Vening W, Van Der Hagen SJ, Van Gemert WG, Smeets RR, Stassen LP, et al. Long-term results of mucosal advancement flap combined with platelet-rich plasma for high cryptoglandular perianal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(2):223–7.
115. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: A randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2006 Nov;49(11):1736–40.

116. Koperen PJ, Wind J, Bemelman WA, Slors JFM. Fibrin glue and transanal rectal advancement flap for high transsphincteric perianal fistulas; is there any advantage? *Int J Colorectal Dis.* 2008 Jul;23(7):697–701.
117. Podetta M, Scarpa CR, Zufferey G, Skala K, Ris F, Roche B, et al. Mucosal advancement flap for recurrent complex anal fistula: a repeatable procedure. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(1):197–200.
118. Golub RW, Wise WE, Kerner BA, Khanduja KS, Aguilar PS. Endorectal mucosal advancement flap: the preferred method for complex cryptoglandular fistula-in-ano. *J Gastrointest Surg*;1(5):487–91.
119. Van Der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Van Gemert WG. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: A pilot study. *Color Dis.* 2011 Feb;13(2):215–8.
120. Van Koperen PJ, Bemelman WA, Gerhards MF, Janssen LWM, Van Tets WF, Van Dalsen AD, et al. The anal fistula plug treatment compared with the mucosal advancement flap for cryptoglandular high transsphincteric perianal fistula: A double-blinded multicenter randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2011 Apr;54(4):387–93.
121. Ortíz H, Marzo J. Endorectal flap advancement repair and fistulectomy for high trans-sphincteric and suprasphincteric fistulas. *Br J Surg.* 2000;87(12):1680–3.
122. Schouten WR, Zimmerman DDE, Briel JW. Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999 Nov;42(11):1419–22.

123. Uribe N, Balciscueta Z, Mínguez M, Martín MC, López M, Mora F. “ Core out ” or “ curettage ” in rectal advancement flap for cryptoglandular anal fistula. 2015;(1).
124. Balciscueta Z, Uribe N, Mínguez M, García-Granero E. The changes in resting anal pressure after performing full-thickness rectal advancement flaps. *Am J Surg.* 2017;214(3):428–31.
125. Zimmerman DDE, Gosselink MP, Hop WCJ, Darby M, Briel JW, Schouten WR. Impact of Two Different Types of Anal Retractor on Fecal Continence after Fistula Repair: A Prospective, Randomized, Clinical Trial. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(12):1674–9.
126. Hyman NH. Endoanal advancement flap repair for complex anorectal fistulas [1] (multiple letters). Vol. 181, *American Journal of Surgery.* 2001. p. 576–7.
127. Del Pino A, Nelson RL, Pearl RK, Abcarian H. Island flap anoplasty for treatment of transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1996 Feb;39(2):224–6.
128. Zimmerman DDE, Briel JW, Gosselink MP, Schouten WR, Nelson RL. Anocutaneous advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(10):1474–80.
129. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, Oteiza F, Armendáriz P, De Miguel M. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg.* 2009 Jun;96(6):608–12.
130. Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, Andreu-Ballester JC, García-Granero E. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal

fistulas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(5):599–609.

131. Dubsy PC, Stift A, Friedl J, Teleky B, Herbst F. Endorectal advancement flaps in the treatment of high anal fistula of cryptoglandular origin: Full-thickness vs. mucosal-rectum flaps. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jun;51(6):852–7.

132. Khafagy W, Omar W, El Nakeeb A, Fouda E, Yousef M, Farid M. Treatment of anal fistulas by partial rectal wall advancement flap or mucosal advancement flap: a prospective randomized study. *Int J Surg.* 2010;8(4):321–5.

133. Uribe Quintana N, Aguado Pérez M, Minguez Pérez M, Ortiz Tarín I, Millán Scheiding M, Martín Dieguez MC, et al. Impacto de los colgajos transanales de avance en la continencia fecal. *Cir Esp.* 2009 Oct;86(4):224–9.

134. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. Vol. 53, *Diseases of the Colon and Rectum.* 2010. p. 486–95.

135. Matos D, Lunniss PJ, Phillips RKS. Total sphincter conservation in high fistula in ano: Results of a new approach. *Br J Surg.* 1993;80(6):802–4.

136. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007 Mar;90(3):581–6.

137. Rojanasakul A. Comments to the invited comment “LIFT procedure: A simplified technique for fistula in ano” by P. J. Lunniss. Vol. 14, *Techniques in Coloproctology.* 2010. p. 53–4.

138. Shanwani A, Nor AM, Nil Amri MK. Ligation of the intersphincteric fistula tract (lift): A sphincter-saving technique for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010 Jan;53(1):39–42.

139. Aboulian A, Kaji AH, Kumar RR. Early result of ligation of the intersphincteric fistula tract for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2011 Mar;54(3):289–92.
140. Bleier JIS, Moloo H, Goldberg SM. Ligation of the intersphincteric fistula tract: An effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):43–6.
141. Ooi K, Skinner I, Croxford M, Faragher I, McLaughlin S. Managing fistula-in-ano with ligation of the intersphincteric fistula tract procedure: The Western Hospital experience. *Color Dis*. 2012 May;14(5):599–603.
142. Ellis CN. Outcomes with the use of bioprosthetic grafts to reinforce the ligation of the intersphincteric fistula tract (BioLIFT procedure) for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010 Oct;53(10):1361–4.
143. Sileri P, Giarratano G, Franceschilli L, Limura E, Perrone F, Stazi A, et al. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): A minimally invasive procedure for complex anal fistula: Two-year results of a prospective multicentric study. *Surg Innov*. 2014 Oct 1;21(5):476–80.
144. Yassin NA, Hammond TM, Lunniss PJ, Phillips RKS. Ligation of the intersphincteric fistula tract in the management of anal fistula. A systematic review. *Color Dis*. 2013;15(5):527–35.
145. Hong KD, Kang S, Kalaskar S, Wexner SD. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: Systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *Techniques in Coloproctology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2014. p. 685–91.

146. Alasari S, Kim NK. Overview of anal fistula and systematic review of ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT). Vol. 18, Techniques in Coloproctology. 2014. p. 13–22.
147. Sirany AME, Nygaard RM, Morken JJ. The ligation of the intersphincteric fistula tract procedure for anal fistula: A mixed bag of results. Vol. 58, Diseases of the Colon and Rectum. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 604–12.
148. Liu WY, Aboulian A, Kaji AH, Kumar RR. Long-term results of ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) for fistula-in-ano. Dis Colon Rectum. 2013;56(3):343–7.
149. Abcarian AM, Estrada JJ, Park J, Corning C, Chaudhry V, Cintron J, et al. Ligation of intersphincteric fistula tract: early results of a pilot study. Dis Colon Rectum. 2012 Jul;55(7):778–82.
150. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. BJS Open. 2019;
151. Han G, Zhen JW, Yi Z, Chen CW, Xiao QW, Che XM, et al. Ligation of intersphincteric fistula tract vs ligation of the intersphincteric fistula tract plus a bioprosthesis anal fistula plug procedure in patients with transsphincteric anal fistula: Early results of a multicenter prospective randomized trial. In: Annals of Surgery. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 917–22.
152. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum. 2006 Mar;49(3):371–6.

153. Adamina M, Ross T, Guenin MO, Warschkow R, Rodger C, Cohen Z, et al. Anal fistula plug: A prospective evaluation of success, continence and quality of life in the treatment of complex fistulae. *Color Dis.* 2014;16(7):547–54.
154. Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: Long-term follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2006 Dec;49(12):1817–21.
155. Ellis CN. Bioprosthesis Plugs for Complex Anal Fistulas: An Early Experience. *J Surg Educ.* 2007 Jan;64(1):36–40.
156. Adamina M, Hoch JS, Burnstein MJ. To plug or not to plug: A cost-effectiveness analysis for complex anal fistula. *Surgery.* 2010 Jan;147(1):72–8.
157. Christoforidis D, Pieh MC, Madoff RD, Mellgren AF. Treatment of transsphincteric anal fistulas by endorectal advancement flap or collagen fistula plug: A comparative study. *Dis Colon Rectum.* 2009 Jan;52(1):18–22.
158. Lawes DA, Efron JE, Abbas M, Heppell J, Young-Fadok TM. Early experience with the bioabsorbable anal fistula plug. *World J Surg.* 2008 Jun;32(6):1157–9.
159. El-Gazzaz G, Zutshi M, Hull T. A retrospective review of chronic anal fistulae treated by anal fistulae plug. *Color Dis.* 2010 May;12(5):442–7.
160. Kleif J, Hagen K, Wille-Jørgensen P. Acceptable results using plug for the treatment of complex anal fistulas. *Dan Med Bull.* 2011 Mar;58(3).
161. Safar B, Jobanputra S, Sands D, Weiss EG, Noguerras JJ, Wexner SD. Anal fistula plug: Initial experience and outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2009 Feb;52(2):248–52.

162. Tj J, Perakath B. Surgical intervention for anorectal fistula (Review) Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5).
163. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, Baxter NN. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012 Mar;55(3):351–8.
164. De La Portilla F, Rada R, Jiménez-Rodríguez R, Díaz-Pavón JM, Sánchez-Gil JM. Evaluation of a new synthetic plug in the treatment of anal fistulas: Results of a pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(11):1419–22.
165. Ellis CN, Rostas JW, Greiner FG. Long-term outcomes with the use of bioprosthetic plugs for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2010 May;53(5):798–802.
166. Ommer A, Herold A, Joos A, Schmidt C, Weyand G, Bussen D. Gore BioA fistula plug in the treatment of high anal fistulas - Initial results from a German multicenter-study. *GMS Ger Med Sci.* 2012;10.
167. Narang SK, Jones C, Alam NN, Daniels IR, Smart NJ. Delayed absorbable synthetic plug (GORE® BIO-A®) for the treatment of fistula-in-ano: A systematic review. Vol. 18, *Colorectal Disease.* Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 37–44.
168. de la Portilla F. Gore Bio-A(®) fistula plug for complex anal fistula: the results should be interpreted cautiously. *Colorectal Dis.* 2013 May;15(5):628–9.
169. Christoforidis D. Who benefits from the anal fistula plug? *Dis Colon Rectum.* 2010 Aug;53(8):1105–6.
170. Ky AJ, Sylla P, Steinhagen R, Steinhagen E, Khaitov S, Ly EK. Collagen Fistula Plug for the treatment of anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jun;51(6):838–43.

171. Garg P, Song J, Bhatia A, Kalia H, Menon GR. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Color Dis.* 2010 Oct;12(10):965–70.
172. Blom J, Husberg-Sellberg B, Lindelius A, Gustafsson UM, Carlens S, Ooppelstrup H, et al. Results of collagen plug occlusion of anal fistula: A multicentre study of 126 patients. *Color Dis.* 2014;16(8):626–30.
173. Xu Y, Tang W. Comparison of an anal fistula plug and mucosa advancement flap for complex anal fistulas: a meta-analysis. Vol. 86, *ANZ Journal of Surgery.* Blackwell Publishing; 2016. p. 978–82.
174. Lin H, Jin Z, Zhu Y, Diao M, Hu W. Anal fistula plug vs rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis of studies with long-term follow-up. Vol. 21, *Colorectal Disease.* 2019. 502–515 p.
175. Jayne DG, Scholefield J, Tolan D, Gray R, Edlin R, Hulme CT, et al. Health technology assessment. 2019;23(21).
176. Amrani S, Zimmern A, O'Hara K, Corman ML. The Surgisis AFP anal fistula plug: a new and reasonable alternative for the treatment of anal fistula. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008 Nov;32(11):946–8.
177. Buchberg B, Masoomi H, Choi J, Bergman H, Mills S, Stamos MJ. A tale of two (anal fistula) plugs: is there a difference in short-term outcomes? *Am Surg.* 2010 Oct;76(10):1150–3.
178. Hansen MS, Kjaer ML, Andersen J. Efficacy of Plug Treatment for Complex Anorectal Fistulae: Long-term Danish Results. *Orig Artic Ann Coloproctol.* 2019;35(3):123–8.

179. Herold A, Ommer A, Fürst A, Pakravan F, Hahnloser D, Strittmatter B, et al. Results of the Gore Bio-A fistula plug implantation in the treatment of anal fistula: a multicentre study. *Tech Coloproctol.* 2016;20(8):585–90.
180. de la Portilla F, Reyes-Díaz ML, Maestre MV, Jiménez-Rodríguez RM, García-Cabrera AM, Díaz-Pavón JM, et al. Estudio de factibilidad y seguridad del plug de colágeno (PICS-AF™) en el tratamiento de la fístula anal criptoglandular. *Cir Esp.* 2017;95(4):208–13.
181. Ratto C, Litta F, Donisi L, Parello A. Prospective evaluation of a new device for the treatment of anal fistulas. *World J Gastroenterol.* 2016;22(30):6936–43.
182. Bondi J, Avdagic J, Karlbom U, Hallböök O, Kalman D, Šaltytė Benth J, et al. Randomized clinical trial comparing collagen plug and advancement flap for trans-sphincteric anal fistula. *Br J Surg.* 2017 Aug 1;104(9):1160–6.
183. McGee MF, Champagne BJ, Stulberg JJ, Reynolds H, Marderstein E, Delaney CP. Tract length predicts successful closure with anal fistula plug in cryptoglandular fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2010 Aug;53(8):1116–20.
184. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. Vol. 6, *Colorectal Disease.* 2004. p. 308–19.
185. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999 Sep;42(9):1136–9.
186. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, Pearl RK, Nelson RL, Abcarian H. Repair of fistulas-in-ano using autologous fibrin tissue adhesive. *Dis Colon Rectum.* 1999 May;42(5):607–13.

187. Espín-Bassany E, González-Argenté F F-HI. Tratamiento de las fístulas perianales complejas con una fibrina rica en plaquetas. Estudio piloto. Barcelona; 2011.
188. Singer M, Cintron J, Nelson R, Orsay C, Bastawrous A, Pearl R, et al. Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. *Dis Colon Rectum*. 2005 Apr;48(4):799–808.
189. Damin DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C. Fibrin glue in the management of complex anal fistula. *Arq Gastroenterol*;46(4):300–3.
190. Altomare DF, Greco VJ, Tricomi N, Arcanà F, Mancini S, Rinaldi M, et al. Seton or glue for trans-sphincteric anal fistulae: A prospective randomized crossover clinical trial. *Color Dis*. 2011 Jan;13(1):82–6.
191. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2006 Nov;49(11):1736–40.
192. Witte ME, Klaase JM, Gerritsen JJGM, Kummer EW. Fibrin glue treatment for simple and complex anal fistulas. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jun;54(76):1071–3.
193. Yeung JMC, Simpson JAD, Tang SW, Armitage NC, Maxwell-Armstrong C. Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano - a method worth sticking to? *Color Dis*. 2010 Apr;12(4):363–6.
194. Maralcan G, Başkonuş I, Aybasti N, Gökalp A. The use of fibrin glue in the treatment of fistula-in-ano: A prospective study. *Surg Today*. 2006 Feb;36(2):166–70.
195. Swinscoe MT, Ventakasubramaniam AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: The evidence reviewed. *Tech Coloproctol*. 2005;9(2):89–94.

196. Sentovich SM. Fibrin glue for anal fistulas: long-term results. *Dis Colon Rectum*. 2003 Apr;46(4):498–502.
197. Haim N, Neufeld D, Ziv Y, Tulchinsky H, Koller M, Khaikin M, et al. Long-term results of fibrin glue treatment for cryptogenic perianal fistulas: A multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2011 Oct;54(10):1279–83.
198. Giordano P, Sileri P, Buntzen S, Stuto A, Nunoo-Mensah J, Lenisa L, et al. A prospective multicentre observational study of Permacol™ collagen paste for anorectal fistula: Preliminary results. *Color Dis*. 2016;18(3):286–94.
199. Brunner M, Schneider I, Günther K, Grützmann R, Matzel KE. Permacol™ collagen paste for cryptoglandular and Crohn's anal fistula. *Tech Coloproctol*. 2019;23(2):135–41.
200. Giordano P, Sileri P, Buntzen S, Nunoo-Mensah J, Lenisa L, Singh B, et al. Final results of a European, multicentre, prospective, observational study of Permacol™ collagen paste injection for the treatment of anal fistula. *Colorectal Dis*. 2018 Mar;20(3):243–51.
201. Fabiani B, Menconi C, Martellucci J, Giani I, Toniolo G, Naldini G. Permacol™ collagen paste injection for the treatment of complex anal fistula: 1-year follow-up. *Tech Coloproctol*. 2017 Mar 16;21(3):211–5.
202. Schiano di Visconte M, Braini A, Moras L, Bruscianno L, Docimo L, Bellio G. Permacol Collagen Paste Injection for Treatment of Complex Cryptoglandular Anal Fistulas: An Observational Cohort Study With a 2-Year Follow-up. *Surg Innov*. 2019 Apr 19;26(2):168–79.
203. Schiano di Visconte M, Bellio G. Comparison of porcine collagen paste injection and rectal advancement flap for the treatment of complex

cryptoglandular anal fistulas: a 2-year follow-up study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(12):1723–31.

204. Limura E, Giordano P. Modern management of anal fistula. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):12–20.

205. Herreros MD, Garcia-Olmo D, Guadalajara H, Georgiev-Hristov T, Brandariz L, Garcia-Arranz M. Stem Cell Therapy: A Compassionate Use Program in Perianal Fistula. *Stem Cells Int.* 2019;2019(March 2018):1–6.

206. Borowski DW, Gill TS, Agarwal AK, Tabaqchali MA, Garg DK, Bhaskar P. Adipose Tissue-Derived Regenerative Cell-Enhanced Lipofilling for Treatment of Cryptoglandular Fistulae-in-Ano: The ALFA Technique. *Surg Innov.* 2015 Dec 20;22(6):593–600.

207. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2009 Jan;52(1):79–86.

208. Garcia-Olmo D, Guadalajara H, Rubio-Perez I, Herreros MD, De-La-Quintana P, Garcia-Arranz M. Recurrent anal fistulae: Limited surgery supported by stem cells. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3330–6.

209. Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, Garcia-Olmo D, FATT Collaborative Group. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum.* 2012 Jul;55(7):762–72.

210. De La Portilla F, Rada R, León E, Cisneros N, Maldonado VH, Espinosa E. Evaluation of the use of BioGlue® in the treatment of high anal fistulas: Preliminary results of a pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):218–22.

211. de la Portilla F, Rada R, Vega J, Cisneros N, Maldonado VH, Sánchez-Gil JM. Long-term results change conclusions on BioGlue in the treatment of high transsphincteric anal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010 Aug;53(8):1220–1.
212. Queralto M, Portier G, Bonnaud G, Chotard J-P, Cabarrot P, Lazorthes F. Efficacy of synthetic glue treatment of high cryptoglandular fistula-in-ano. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Sep;34(8–9):477–82.
213. de la Portilla F, Segura-Sampedro JJ, Reyes-Díaz ML, Maestre M V., Cabrera AM, Jimenez-Rodríguez RM, et al. Treatment of transsphincteric fistula-in-ano with growth factors from autologous platelets: results of a phase II clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(11):1545–50.
214. Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, Garcia-Olmo D. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: A phase III randomized clinical trial (FATT 1: Fistula advanced therapy trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):762–72.
215. de la Portilla F, Muñoz-Cruzado MVD, Maestre MV, García-Cabrera AM, Reyes ML, Vázquez-Monchul JM, et al. Platelet-rich plasma (PRP) versus fibrin glue in cryptogenic fistula-in-ano: a phase III single-center, randomized, double-blind trial. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(6):1113–9.
216. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. 2011 Dec 16;15(4):445–9.
217. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017 Apr 7;21(4):269–76.

218. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol.* 2015 Aug 28;19(8):449–53.
219. Oztürk E, Gülcü B. Laser ablation of fistula tract: a sphincter-preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2014 Mar;57(3):360–4.
220. Adegbola SO, Sahnun K, Pellino G, Tozer PJ, Hart A, Phillips RKS, et al. Short-term efficacy and safety of three novel sphincter-sparing techniques for anal fistulae: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017;21(10):775–82.
221. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011 Dec 15;15(4):417–22.
222. Seow-En I, Seow-Choen F, Koh PK. An experience with video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) with new insights into the treatment of anal fistulae. *Tech Coloproctol.* 2016 Jun 8;20(6):389–93.
223. Pini Prato A, Zanaboni C, Mosconi M, Mazzola C, Muller L, Meinero PC, et al. Preliminary results of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in children. *Tech Coloproctol.* 2016 May 8;20(5):279–85.
224. Liaqat N, Iqbal A, Dar SH, Liaqat F. Video Assisted Anal Fistula Treatment in a Child with Perianal Fistula. *APSP J Case Rep*;7(1):3.
225. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, Sakr A. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc.* 2018 Apr 19;32(4):2084–93.
226. Garg P, Singh P. Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) in Cryptoglandular fistula-in-ano: A systematic review and proportional meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;46:85–91.

227. Prosst RL, Joos AK. Short-term outcomes of a novel endoscopic clipping device for closure of the internal opening in 100 anorectal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2016;20(11):753–8.
228. Dubois A, Carrier G, Pereira B, Gillet B, Faucheron J-L, Pezet D, et al. Therapeutic management of complex anal fistulas by installing a nitinol closure clip: study protocol of a multicentric randomised controlled trial--FISCLOSE. *BMJ Open.* 2015 Dec 16;5(12):e009884.
229. Marinello F, Kraft M, Ridaura N, Vallribera F, Espín E. Treatment of Fistula-in-ano With OTSC® Proctology Clip Device: Short-term Results. *Cir Esp.* 2018;96(6):369–74.
230. Prosst R. Minimally invasive surgical clip closure of anorectal fistulas: current status of OTSC Proctology. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2018;0(0):1–7.
231. Schniewind B, Schafmayer C, Von Schönfels W, Heits NG, Kucharzik T, Klein G, et al. Treatment of complicated anal fistula by an endofistular polyurethane-sponge vacuum therapy: A pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(12):1435–41.
232. Narang SK, Keogh K, Alam NN, Pathak S, Daniels IR, Smart NJ. A systematic review of new treatments for cryptoglandular fistula in ano. *Surgeon.* 2017;15(1):30–9.
233. Wang C, Varshney RR, Wang D-A. Therapeutic cell delivery and fate control in hydrogels and hydrogel hybrids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Jun 15;62(7–8):699–710.
234. Ratner B, Hoffman A, Schoen F, Lemons J. *Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine.* 2nd editio. Elsevier; 2004.

235. Augst AD, Kong HJ, Mooney DJ. Alginate Hydrogels as Biomaterials. *Macromol Biosci.* 2006 Aug 7;6(8):623–33.
236. De la Puente P, Ludeña D. Cell culture in autologous fibrin scaffolds for applications in tissue engineering. Vol. 322, *Experimental Cell Research.* Academic Press Inc.; 2014. p. 1–11.
237. Dong C, Lv Y. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives. *Polymers (Basel).* 2016 Feb 4;8(2):42.
238. Ko H-F, Sfeir C, Kumta PN. Novel synthesis strategies for natural polymer and composite biomaterials as potential scaffolds for tissue engineering. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2010;368(1917):1981–97.
239. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. Vol. 37, *Progress in Polymer Science (Oxford).* Elsevier Ltd; 2012. p. 106–26.
240. Kuo CK, Ma PX. Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties. *Biomaterials.* 2001 Mar 15;22(6):511–21.
241. Drury JL, Dennis RG, Mooney DJ. The tensile properties of alginate hydrogels. *Biomaterials.* 2004 Jul;25(16):3187–99.
242. Lee KY, Bouhadir KH, Mooney DJ. Controlled degradation of hydrogels using multi-functional cross-linking molecules. *Biomaterials.* 2004 Jun;25(13):2461–6.
243. Prang P, Müller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, et al. The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials.* 2006 Jul;27(19):3560–9.

244. Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biomaterials*. 1999 Jan;20(1):45–53.
245. Drury JL, Boontheekul T, Boontheeku T, Mooney DJ. Cellular cross-linking of peptide modified hydrogels. *J Biomech Eng*. 2005 Apr;127(2):220–8.
246. Meinel L, Fajardo R, Hofmann S, Langer R, Chen J, Snyder B, et al. Silk implants for the healing of critical size bone defects. *Bone*. 2005;37(5):688–98.
247. Luginbuehl V, Wenk E, Koch A, Gander B, Merkle HP, Meinel L. Insulin-like growth factor I-releasing alginate-tricalciumphosphate composites for bone regeneration. *Pharm Res*. 2005 Jun;22(6):940–50.
248. Bouhadir KH, Lee KY, Alsberg E, Damm KL, Anderson KW, Mooney DJ. Degradation of partially oxidized alginate and its potential application for tissue engineering. *Biotechnol Prog*;17(5):945–50.
249. Boontheekul T, Kong H-J, Mooney DJ. Controlling alginate gel degradation utilizing partial oxidation and bimodal molecular weight distribution. *Biomaterials*. 2005 May;26(15):2455–65.
250. LEE S, BAE IY, JUNG J-H, JANG K-I, KIM YW, LEE HG. Physicochemical, textural and noodle-making properties of wheat dough containing alginate. *J Texture Stud*. 2008 Aug;39(4):393–404.
251. Draget KI, Taylor C. Chemical, physical and biological properties of alginates and their biomedical implications. *Food Hydrocoll*. 2011 Mar;25(2):251–6.
252. Bajpai SK, Chand N, Chaurasia V. Nano Zinc Oxide-Loaded Calcium Alginate Films with Potential Antibacterial Properties. *Food Bioprocess Technol*. 2012 Jul 11;5(5):1871–81.

253. Babu RP, O'Connor K, Seeram R. Current progress on bio-based polymers and their future trends. *Prog Biomater.* 2013;2(1):8.
254. Liew CV, Chan LW, Ching AL, Heng PWS. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int J Pharm.* 2006 Feb 17;309(1–2):25–37.
255. Fernández Farrés I, Norton ITT. Formation kinetics and rheology of alginate fluid gels produced by in-situ calcium release. *Food Hydrocoll.* 2014;40:76–84.
256. Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G, et al. Comparison of ready-to-use EMDOGAIN-gel and EMDOGAIN in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001 Oct;28(10):923–9.
257. Bent AE, Tutrone RT, McLennan MT, Lloyd K, Kennelly MJ, Badlani G. Treatment of intrinsic sphincter deficiency using autologous ear chondrocytes as a bulking agent. *Neurourol Urodyn.* 2001;20(2):157–65.
258. Fonseca KB, Bidarra SJ, Oliveira MJ, Granja PL, Barrias CC. Molecularly designed alginate hydrogels susceptible to local proteolysis as three-dimensional cellular microenvironments. *Acta Biomater.* 2011 Apr;7(4):1674–82.
259. Kong HJ, Kaigler D, Kim K, Mooney DJ. Controlling Rigidity and Degradation of Alginates via Molecular Weight Distribution. *Biomacromolecules*, 5(5), 1720–1727. <https://doi.org/10.1021/bm04987>. *Biomacromolecules.* 2004;5(5):1720–7.

260. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669–90.
261. de la Portilla F, De Marco F, Molero M, Sánchez-Hurtado MA, Pereira S. Calcium alginate as a rectal bulking agent. Experimental pilot study to determine its migratory trend and locoregional reaction. *Int J Colorectal Dis.* 2016 Jun 23;31(6):1251–2.
262. Jensen MG, Kristensen M, Astrup A. Effect of alginate supplementation on weight loss in obese subjects completing a 12-wk energy-restricted diet: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1):5–13.
263. Becker TA, Kipke DR, Preul MC, Bichard WD, McDougall CG. In vivo assessment of calcium alginate gel for endovascular embolization of a cerebral arteriovenous malformation model using the Swine rete mirabile. *Neurosurgery.* 2002 Aug;51(2):453–8; discussion 458-9.
264. Becker TA, Preul MC, Bichard WD, Kipke DR, McDougall CG. Calcium alginate gel as a biocompatible material for endovascular arteriovenous malformation embolization: six-month results in an animal model. *Neurosurgery.* 2005 Apr;56(4):793–801; discussion 793-801.
265. Thomas P, Massard G, Porte H, Doddoli C, Ducrocq X, Conti M. A new bioabsorbable sleeve for lung staple-line reinforcement (FOREseal™): report of a three-center phase II clinical trial. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;29(6):880–5.
266. Alifano M, Jayle C, Bertin F, Magdeleinat P, Castier Y, Tiffet O, et al. Medical and economic evaluation of foreseal bioabsorbable reinforcement sleeves compared with current standard of care for reducing air leakage duration after lung resection for malignancy: A randomized trial. *Ann Surg.* 2017;265(1):45–53.

267. de la Portilla F, García-Cabrera AM, Pereira S, de Marco F, Molero M, Muntane J, et al. An Experimental Study on the Use of Calcium Alginate to Heal Colonic Anastomoses. *J Investig Surg.* 2016 Jan 2;29(1):32–9.
268. Dumville JC, Keogh SJ, Liu Z, Stubbs N, Walker RM, Fortnam M. Alginate dressings for treating pressure ulcers. *Sao Paulo Med J.* 2015 Oct;133(5):455–455.
269. Queen D, Orsted H, Sanada H, Sussman G. A dressing history. *Int Wound J.* 2004 Apr;1(1):59–77.
270. Straccia MC, d’Ayala GG, Romano I, Oliva A, Laurienzo P. Alginate hydrogels coated with chitosan for wound dressing. *Mar Drugs.* 2015 May 11;13(5):2890–908.
271. Murakami K, Aoki H, Nakamura S, Nakamura S, Takikawa M, Hanzawa M, et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings. *Biomaterials.* 2010 Jan;31(1):83–90.
272. Gabriele I, Kirchner, Kinan Rifai, Tobias Cantz, Bjoern Nashan, Christoph Terkamp, Thomas Becker, Christian Strassburg, Hannelore Barg-Hock, Siegfried Wagner, Rainer Luck, Juergen Klempnauer and MPM. Outcome and Quality of Life in Patients With Polycystic Liver Disease After Liver or Combined Liver-Kidney Transplantation. *Liver Transplant.* 2006;12(3):1268–77.
273. Montaser AS, Abdel-Mohsen AM, Ramadan MA, Sleem AA, Sahffie NM, Jancar J, et al. Preparation and characterization of alginate/silver/nicotinamide nanocomposites for treating diabetic wounds. *Int J Biol Macromol.* 2016 Nov;92:739–47.
274. Agren MS. Zinc in wound repair. *Arch Dermatol.* 1999 Oct 1;135(10).

275. Madzovska-Malagurski I, Vukasinovic-Sekulic M, Kostic D, Levic S. Towards antimicrobial yet bioactive Cu-alginate hydrogels. *Biomed Mater*. 2016 Jun 15;11(3):035015.
276. Balakrishnan B, Mohanty M, Fernandez AC, Mohanan P V, Jayakrishnan A. Evaluation of the effect of incorporation of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate in an in situ-forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials*. 2006 Mar;27(8):1355–61.
277. Rabbany SY, Pastore J, Yamamoto M, Miller T, Rafii S, Aras R, et al. Continuous delivery of stromal cell-derived factor-1 from alginate scaffolds accelerates wound healing. *Cell Transplant*. 2010;19(4):399–408.
278. Doyle JW, Roth TP, Smith RM, Li YQ, Dunn RM. Effects of calcium alginate on cellular wound healing processes modeled in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1996 Dec;32(4):561–8.
279. Ozaki CK, Hamdan AD, Barshes NR, Wyers M, Hevelone ND, Belkin M, et al. Prospective, randomized, multi-institutional clinical trial of a silver alginate dressing to reduce lower extremity vascular surgery wound complications. *J Vasc Surg*. 2015 Feb;61(2):419-427.e1.
280. O'Meara S, Martyn-St James M, Adderley UJ. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 19;(8):CD010182.
281. Mazue G, Newman AJ, Scampini G, Della Torre P, Hard GC, Iatropoulos MJ, et al. The histopathology of kidney changes in rats and monkeys following intravenous administration of massive doses of FCE 26184, human basic fibroblast growth factor. *Toxicol Pathol*. 1993;21(5):490–501.

282. Bouhadir KH, Kruger GM, Lee KY, Mooney DJ. Sustained and controlled release of daunomycin from cross-linked poly(aldehyde guluronate) hydrogels. *J Pharm Sci.* 2000 Jul;89(7):910–9.
283. Bouhadir KH, Alsberg E, Mooney DJ. Hydrogels for combination delivery of antineoplastic agents. *Biomaterials.* 2001;22(19):2625–33.
284. Colinet I, Dulong V, Mocanu G, Picton L, Le Cerf D. New amphiphilic and pH-sensitive hydrogel for controlled release of a model poorly water-soluble drug. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009 Nov;73(3):345–50.
285. Zhang X, Hui Z, Wan D, Huang H, Huang J, Yuan H, et al. Alginate microsphere filled with carbon nanotube as drug carrier. *Int J Biol Macromol.* 2010 Oct 1;47(3):389–95.
286. Lira AAM, Rossetti FC, Nanclares DMA, Neto AF, Bentley MVLB, Marchetti JM. Preparation and characterization of chitosan-treated alginate microparticles incorporating all-trans retinoic acid. *J Microencapsul.* 2009 May;26(3):243–50.
287. Ishak RAH, Awad GAS, Mortada ND, Nour SAK. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of stomach-specific metronidazole-loaded alginate beads as local anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Control Release.* 2007 Jun 4;119(2):207–14.
288. Chang C-H, Lin Y-H, Yeh C-L, Chen Y-C, Chiou S-F, Hsu Y-M, et al. Nanoparticles incorporated in pH-sensitive hydrogels as amoxicillin delivery for eradication of *Helicobacter pylori*. *Biomacromolecules.* 2010 Jan 11;11(1):133–42.
289. George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan--a review. *J Control Release.* 2006 Aug 10;114(1):1–14.

290. Lee KY, Peters MC, Mooney DJ. Comparison of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in SCID mice. In: *Journal of Controlled Release*. Elsevier; 2003. p. 49–56.
291. Silva EA, Mooney DJ. Effects of VEGF temporal and spatial presentation on angiogenesis. *Biomaterials*. 2010 Feb;31(6):1235–41.
292. Sheridan MH, Shea LD, Peters MC, Mooney DJ. Bioabsorbable polymer scaffolds for tissue engineering capable of sustained growth factor delivery. In: *Journal of Controlled Release*. 2000. p. 91–102.
293. Wells LA, Sheardown H. Extended release of high pI proteins from alginate microspheres via a novel encapsulation technique. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007 Mar;65(3):329–35.
294. Chan AW, Neufeld RJ. Tuneable semi-synthetic network alginate for absorptive encapsulation and controlled release of protein therapeutics. *Biomaterials*. 2010 Dec;31(34):9040–7.
295. Silva CM, Ribeiro AJ, Ferreira D, Veiga F. Insulin in Alginate Microspheres by Internal Gelation in Parafin Oil. *Eur J Pharm Sci*. 2006;29(2):148–59.
296. Jeong SI, Jeon O, Krebs MD, Hill MC, Alsberg E. Biodegradable photocrosslinked alginate nanofibre scaffolds with tuneable physical properties, cell adhesivity and growth factor release. *Eur Cells Mater*. 2012;24:331–43.
297. Evangelista MB, Hsiong SX, Fernandes R, Sampaio P, Kong H-J, Barrias CC, et al. Upregulation of bone cell differentiation through immobilization within a synthetic extracellular matrix. *Biomaterials*. 2007 Sep;28(25):3644–55.
298. Kreeger PK, Deck JW, Woodruff TK, Shea LD. The in vitro regulation of ovarian follicle development using alginate-extracellular matrix gels. *Biomaterials*. 2006 Feb;27(5):714–23.

299. Bidarra SJ, Barrias CC, Barbosa MA, Soares R, Granja PL. Immobilization of human mesenchymal stem cells within RGD-grafted alginate microspheres and assessment of their angiogenic potential. *Biomacromolecules*. 2010 Aug 9;11(8):1956–64.
300. Huang S, Ingber DE. The structural and mechanical complexity of cell-growth control. *Nat Cell Biol*. 1999 Sep;1(5):E131-8.
301. Hsiong SX, Boontheekul T, Huebsch N, Mooney DJ. Cyclic arginine-glycine-aspartate peptides enhance three-dimensional stem cell osteogenic differentiation. *Tissue Eng Part A*. 2009 Feb;15(2):263–72.
302. Rowley JA, Mooney DJ. Alginate type and RGD density control myoblast phenotype. *J Biomed Mater Res*. 2002 May;60(2):217–23.
303. Genes NG, Rowley JA, Mooney DJ, Bonassar LJ. Effect of substrate mechanics on chondrocyte adhesion to modified alginate surfaces. *Arch Biochem Biophys*. 2004 Feb 15;422(2):161–7.
304. Lee KY, Alsberg E, Mooney DJ. Degradable and injectable poly(aldehyde guluronate) hydrogels for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res*. 2001;56(2):228–33.
305. Huebsch N, Arany PR, Mao AS, Shvartsman D, Ali OA, Bencherif SA, et al. Harnessing traction-mediated manipulation of the cell/matrix interface to control stem-cell fate. *Nat Mater*. 2010 Jun;9(6):518–26.
306. Fischbach C, Hyun JK, Hsiong SX, Evangelista MB, Yuen W, Mooney DJ. Cancer cell angiogenic capability is regulated by 3D culture and integrin engagement. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 13;106(2):399–404.
307. Beris AE, Lykissas MG, Papageorgiou CD, Georgoulis AD. Advances in articular cartilage repair. *Injury*. 2005 Nov;36 Suppl 4:S14-23.

308. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* [Internet]. 2005 Dec 15;438(7070):932–6.
309. Sun Q, Silva EA, Wang A, Fritton JC, Mooney DJ, Schaffler MB, et al. Sustained release of multiple growth factors from injectable polymeric system as a novel therapeutic approach towards angiogenesis. *Pharm Res.* 2010 Feb;27(2):264–71.
310. Hao X, Silva EA, Månsson-Broberg A, Grinnemo K-H, Siddiqui AJ, Dellgren G, et al. Angiogenic effects of sequential release of VEGF-A165 and PDGF-BB with alginate hydrogels after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 1;75(1):178–85.
311. Lee J, Bhang SH, Park H, Kim B-S, Lee KY. Active blood vessel formation in the ischemic hindlimb mouse model using a microsphere/hydrogel combination system. *Pharm Res.* 2010 May;27(5):767–74.
312. Peters MC, Polverini PJ, Mooney DJ. Engineering vascular networks in porous polymer matrices. *J Biomed Mater Res.* 2002 Jun 15;60(4):668–78.
313. Silva EA, Kim E-S, Kong HJ, Mooney DJ. Material-based deployment enhances efficacy of endothelial progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 23;105(38):14347–52.
314. Kolambkar YM, Dupont KM, Boerckel JD, Huebsch N, Mooney DJ, Hutmacher DW, et al. An alginate-based hybrid system for growth factor delivery in the functional repair of large bone defects. *Biomaterials.* 2011 Jan;32(1):65–74.
315. Lópiz-Morales Y, Abarrategi A, Ramos V, Moreno-Vicente C, López-Durán L, López-Lacomba JL, et al. In vivo comparison of the effects of RHBMP-

2 and RHBMP-4 in osteochondral tissue regeneration. *Eur Cells Mater.* 2010;20:367–78.

316. Basmanav FB, Kose GT, Hasirci V. Sequential growth factor delivery from complexed microspheres for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2008 Nov;29(31):4195–204.

317. Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A, Franceschi RT, Mooney DJ. Cell-interactive alginate hydrogels for bone tissue engineering. *J Dent Res.* 2001 Nov;80(11):2025–9.

318. Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A, Rowley JA, Mooney DJ. Engineering growing tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Sep 17;99(19):12025–30.

319. Simmons CA, Alsberg E, Hsiong S, Kim WJ, Mooney DJ. Dual growth factor delivery and controlled scaffold degradation enhance in vivo bone formation by transplanted bone marrow stromal cells. *Bone.* 2004 Aug;35(2):562–9.

320. Weng Y, Wang M, Liu W, Hu X, Chai G, Yan Q, et al. Repair of experimental alveolar bone defects by tissue-engineered bone. In: *Tissue Engineering.* 2006. p. 1503–13.

321. Lin HR, Yen YJ. Porous alginate/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering: Preparation, characterization, and in vitro studies. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater.* 2004 Oct 15;71(1):52–65.

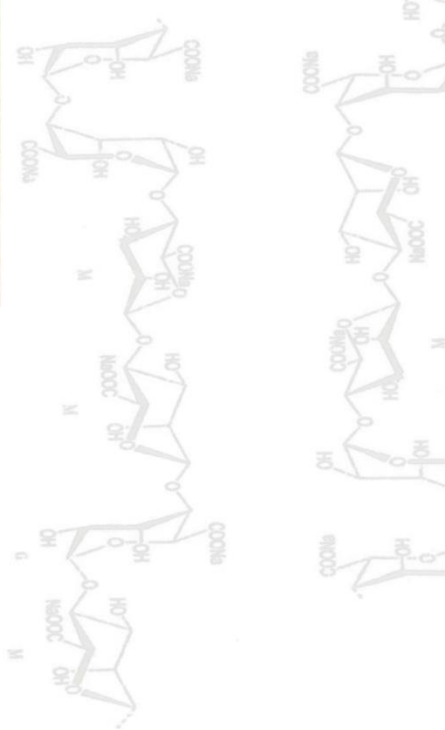
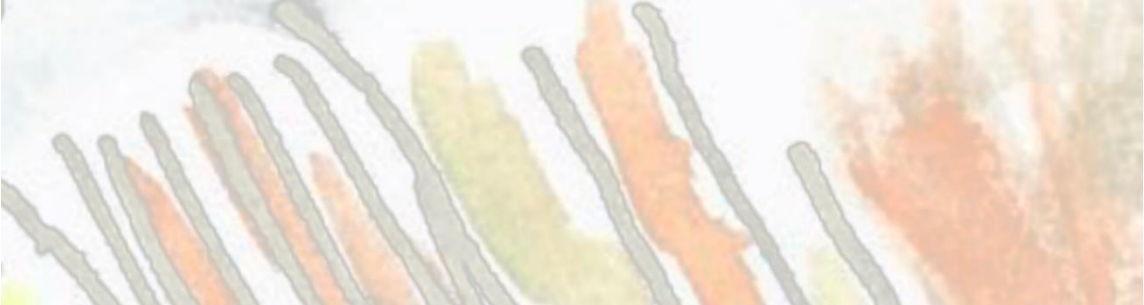
322. Lawson MA, Barralet JE, Wang L, Shelton RM, Triffitt JT. Adhesion and growth of bone marrow stromal cells on modified alginate hydrogels. *Tissue Eng;*10(9–10):1480–91.

323. Chang SCN, Rowley JA, Tobias G, Genes NG, Roy AK, Mooney DJ, et al. Injection molding of chondrocyte/alginate constructs in the shape of facial implants. *J Biomed Mater Res*. 2001 Jun 15;55(4):503–11.
324. Thornton AJ, Alsberg E, Hill EE, Mooney DJ. Shape retaining injectable hydrogels for minimally invasive bulking. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):763–8.
325. Grimmer JF, Gunnlaugsson CB, Alsberg E, Murphy HS, Kong HJ, Mooney DJ, et al. Tracheal reconstruction using tissue-engineered cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;130(10):1191–6.
326. Ma HL, Hung SC, Lin SY, Chen YL, Lo WH. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells encapsulated in alginate beads. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2003 Feb 1;64(2):273–81.
327. Park H, Kang S-W, Kim B-S, Mooney DJ, Lee KY. Shear-reversibly crosslinked alginate hydrogels for tissue engineering. *Macromol Biosci*. 2009 Sep 9;9(9):895–901.
328. Levenberg S, Rouwkema J, Macdonald M, Garfein ES, Kohane DS, Darland DC, et al. Engineering vascularized skeletal muscle tissue. *Nat Biotechnol*. 2005 Jul;23(7):879–84.
329. Borselli C, Storrie H, Benesch-Lee F, Shvartsman D, Cezar C, Lichtman JW, et al. Functional muscle regeneration with combined delivery of angiogenesis and myogenesis factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 23;107(8):3287–92.
330. Hashimoto T, Suzuki Y, Suzuki K, Nakashima T, Tanihara M, Ide C. Review: peripheral nerve regeneration using non-tubular alginate gel crosslinked with covalent bonds. *J Mater Sci Mater Med*. 2005 Jun;16(6):503–9.

331. Suzuki K, Suzuki Y, Tanihara M, Ohnishi K, Hashimoto T, Endo K, et al. Reconstruction of rat peripheral nerve gap without sutures using freeze-dried alginate gel. *J Biomed Mater Res.* 2000 Mar 15;49(4):528–33.
332. Li X, Liu T, Song K, Yao L, Ge D, Bao C, et al. Culture of neural stem cells in calcium alginate beads. *Biotechnol Prog*;22(6):1683–9.
333. Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation.* 2012 Feb 27;93(4):342–7.
334. Dvir-Ginzberg M, Gamlieli-Bonshtein I, Agbaria R, Cohen S. Liver tissue engineering within alginate scaffolds: Effects of cell-seeding density on hepatocyte viability, morphology, and function. *Tissue Eng.* 2003 Aug;9(4):757–66.
335. Calafiore R. Alginate microcapsules for pancreatic islet cell graft immunoprotection: Struggle and progress towards the final cure for type 1 diabetes mellitus. Vol. 3, *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2003. p. 201–5.
336. Liu K, Ding HJ, Liu J, Chen Y, Zhao XZ. Shape-controlled production of biodegradable calcium alginate gel microparticles using a novel microfluidic device. *Langmuir.* 2006 Oct 24;22(22):9453–7.
337. F. Dawson G. *Interpretación fácil de la bioestadística.* Barcelona: Elsevier; 2009.
338. STALEY CA. *Colon and Rectal Surgery,* 4th edition. *Ann Surg.* 2001;234(6):814.
339. Español | MedDRA. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>

340. Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, Trebol J, Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(5):595–600.
341. Sugrue J, Mantilla MDN, Abcarian MDA, Kochar K, Marecik MDS, Chaudhry MDV, et al. Sphincter-Sparing Anal Fistula Repair: Are We. 2015;1071–7.
342. Sirikurnpiboon S, Awapittaya B, Jivapaisarnpong P. Ligation of intersphincteric fistula tract and its modification: Results from treatment of complex fistula. *World J Gastrointest Surg.* 2013 Apr 27;5(4):123–8.
343. Zimmerman DDE, Delemarre JBVM, Gosselink MP, Hop WCJ, Briel JW, Schouten WR. Smoking affects the outcome of transanal mucosal advancement flap repair of trans-sphincteric fistulas. *Br J Surg.* 2003 Mar;90(3):351–4.
344. Mei Z, Wang Q, Zhang Y, Liu P, Ge M, Du P, et al. Risk Factors for Recurrence after anal fistula surgery: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;69(June):153–64.
345. Lara FJP, Serrano AM, Moreno JU, Carmona JH, Marquez MF, Pérez LR, et al. Platelet-Rich Fibrin Sealant as a Treatment for Complex Perianal Fistulas: A Multicentre Study. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):360–8.
346. Schiano di Visconte M, Braini A, Moras L, Bruscianno L, Docimo L, Bellio G. Permacol Collagen Paste Injection for Treatment of Complex Cryptoglandular Anal Fistulas: An Observational Cohort Study With a 2-Year Follow-up. *Surg Innov.* 2019;26(2):168–79.

347. de la Portilla F, Rada R, León E, Cisneros N, Maldonado VH, Espinosa E. Evaluation of the use of BioGlue in the treatment of high anal fistulas: preliminary results of a pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2007 Feb;50(2):218–22.
348. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771–6.



ANEXOS

Anexo I. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Jose Salas Turrentis como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de FISEVI. Fundación pública andaluza. Sevilla para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico fase I-IIa unicéntrico para valorar la factibilidad y seguridad del Hidrogel de Alginato de Calcio en el tratamiento de las fistulas anales de origen criptoglandular , (ALGINATO EN SELLADO DE FÍSTULA)

Protocolo, Versión: 1
HIP, Versión: 1
CI, Versión: 1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en SEVILLA a 12/03/2015

D/Dª. Jose Salas Turrentis, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro De Verificación:	5ba7b6dd8dd53d97e14bcc788cc838ad85033214	Fecha	12/03/2015
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Jose Salas Turrentis		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetetica/xhtml/ayuda/verifica?FirmaDocumento.1?face/coda/5ba7b6dd8dd53d97e14bcc788cc838ad85033214	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 27/02/2015 y recogida en acta 02/2015 la propuesta del/de la Promotor/a FISEVI. Fundación pública andaluza. Sevilla, para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico fase I-Ia unicéntrico para valorar la factibilidad y seguridad del Hidrogel de Alginato de Calcio en el tratamiento de las fistulas anales de origen criptoglandular , (ALGINATO EN SELLADO DE FISTULA)

Protocolo, Versión: 1
HIP, Versión: 1
CI, Versión: 1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

President/a

D/D^a. Victor Sánchez Margalef

Vicepresident/a

D/D^a. Dolores Jiménez Hernández

Secretari/a

D/D^a. Jose Salas Turrentis

Vocales

D/D^a. JOSE FRANCISCO FALANTES GONZALEZ

D/D^a. M Isabel Alvarez Leiva

D/D^a. Francisco Javier Bautista Paloma

D/D^a. Enrique Calderón Sandubele

D/D^a. Amancio Camero Moya

D/D^a. Enrique de Alava Casado

D/D^a. Juan Manuel Garcia González

D/D^a. Antonio Hevia Alonso

D/D^a. Juan Ramón Lacalle Remigio

D/D^a. M LORENA LOPEZ CERERO

D/D^a. Luis Lopez Rodríguez

D/D^a. CRISTOBAL MORALES PORTILLO

D/D^a. Manuel Ortega Calvo

D/D^a. Carmen Perez Ramirez

D/D^a. Cristina Pichardo Guerrero

D/D^a. Joaquin Quirarte Enriquez

D/D^a. Gabriel Ramirez Solo

D/D^a. Clara María Rosso Fernández

D/D^a. Elisa Torres Butron

D/D^a. Javier Vitorica Fernandez

D/D^a. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA

D/D^a. ANGELA CEJUDO LOPEZ

D/D^a. Juan José Reina Zollo

D/D^a. Regina Sandra Benavente Cantalejo

D/D^a. EVA MARIA DELGADO CUESTA

D/D^a. LUIS GABRIEL LUQUE ROMERO

D/D^a. Ana Martínez Rubio

D/D^a. Adoración Valiente Mendez

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en SEVILLA a 12/03/2015

Código Seguro De Verificación:	5ba7b6dd8dd53d97e14bcc788cc838ad85033214	Fecha	12/03/2015
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Jose Salas Turrentis		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/xhtml/ayuda/verifica?FirmaDocumento.1face/coda/5ba7b6dd8dd53d97e14bcc788cc838ad85033214	Página	2/2



Anexo II. Autorización de la AEMPS.



PSICR
617/17/EC

AUTORIZACION DE INVESTIGACIONES CLINICAS

Visto el procedimiento iniciado por el Dr. Fernando de la Portilla de Juan, como promotor de la investigación clínica "ENSAYO CLÍNICO FASE I-IIA UNICÉNTRICO PARA VALORAR LA FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DEL HIDROGEL DE ALGINATO DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LAS FÍSTULAS ANALES DE ORIGEN CRIPTOGLANDULAR", nº expte. 617/17/EC, en solicitud de autorización de la misma.

Tramitado el procedimiento conforme a lo dispuesto en el Título IV de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y, consideradas las disposiciones establecidas en el capítulo VIII del Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios y el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto.

En su virtud, a propuesta del Departamento de Productos Sanitarios, y en el uso de las atribuciones que me están conferidas, he resuelto

AUTORIZAR la realización de la investigación clínica indicada en las condiciones y términos que figuran en el expediente, en los centros sanitarios siguientes:

- Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Contra esta resolución que agota la vía administrativa puede interponerse potestativamente recurso de reposición ante la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse recurso contencioso-administrativo ante el Juzgado Central de lo contencioso-administrativo de la Comunidad Autónoma de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

Mediante este documento se Notifica a Dr. Fernando de la Portilla de Juan (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, C/ Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla), la presente resolución, según lo exigido en el artículo 40 de la mencionada Ley 39/2015.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 23/03/2018

Localizador: P8XTFN35EC

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
peimvoinfo@aemps.es

Página 1 de 1

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: (+34) 91.822.54.99
Fax: (+34) 91.822.52.89

Anexo III. Formulario de consentimiento informado.



IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

ENSAYO CLÍNICO FASE I-IIA, UNICÉNTRICO, PARA VALORAR LA FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DEL HIDROGEL DE ALGINATO DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LAS FÍSTULAS ANALES DE ORIGEN CRIOGLANDULAR TRAS UN PERIODO DE 48 SEMANAS

INTRODUCCIÓN

El investigador le ha explicado la posibilidad de participar en un estudio sobre una nueva forma de tratamiento para el problema de la fístula perianal.

En este documento se le presenta la posibilidad que usted tiene de participar en un estudio clínico que consiste en administrar el tratamiento de Hidrogel de Alginato de Calcio en el tratamiento de la fístula perianal de origen criptoglandular.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. El promotor de este estudio es la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. La información que contiene este documento, que se conoce como Hoja de Información al Sujeto del Ensayo, está destinada a que usted pueda conocer más a fondo este estudio y le ayude a decidir si quiere o no participar en el mismo.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al investigador que desarrollará el estudio que le explique todas las palabras o la información que usted no comprenda claramente. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no participar en el presente estudio, consulte a personas de su confianza y pregunte cuanto sea necesario. Si lo desea, puede llevarse la hoja de

información a su casa para meditar con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Si decide no participar, esta decisión no afectará en modo alguno a su atención médica actual o futura.

ANTECEDENTES

Actualmente las posibilidades de tratamiento de las fistulas perianales son muy limitadas, ya que los tratamientos farmacológicos actuales tienen muy poca utilidad y los tratamientos quirúrgicos no ofrecen una solución definitiva a la vez que no están exentos de morbilidad.

Por dicho motivo, se están investigando actualmente nuevas posibilidades o formas de tratamiento, como el que le proponemos en este estudio.

El citado tratamiento puede suponer una nueva posibilidad de tratamiento para los pacientes afectados por este problema lo que podría permitir curar su fístula perianal.

En este estudio, el tratamiento consiste en administrar el Hidrogel de Alginato a través del trayecto fistuloso para su sellado.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento en recibido, es decir, el Hidrogel de Alginato de Calcio.

Si durante el transcurso del mismo se obtuviera alguna información nueva sobre el tratamiento investigado, el investigador responsable del desarrollo del estudio le informará sobre ello con el fin de que usted decida si desea continuar o no con su participación.

Durante el estudio no debe abandonar la medicación que habitualmente toma para otras enfermedades de las que padezca.

Tanto los varones como las mujeres deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el desarrollo de este ensayo. A las mujeres en edad fértil se les realizará prueba de embarazo, que deberá ser negativa, antes de la aplicación del tratamiento.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Una vez usted otorgue su consentimiento informado para participar en este estudio y el investigador responsable del desarrollo del mismo compruebe que reúne todos los criterios necesarios para su participación en el mismo usted será incluido en el estudio.

Si tiene alguna duda sobre el procedimiento, no dude en preguntarle al investigador responsable y solicitarle cuantas explicaciones considere necesarias.

Su participación en el estudio tendrá una duración de 1 año, durante el deberá realizar una serie de 7 (siete) visitas a los investigadores del estudio que permitirán controlar la evolución de su enfermedad.

Visita 0 (preevaluación): en la que le realizaremos la historia clínica, le exploraremos y le haremos una serie de pruebas que no son muy molestas para conseguir determinar el tipo de fistula. Será informado sobre el estudio y firmará el consentimiento para iniciar los trámites de ver si es candidato al tratamiento. Con los datos anteriores veremos si usted cumple condiciones para ser incluido en el estudio.

Visita 1 (día de la intervención): será sometido al tratamiento, habitualmente bajo anestesia regional. Se procederá a sellar la fistula con el Hidrogel de Alginato de Calcio. El alta si no existe ningún problema será al día siguiente.

Posteriormente deberá tener usted visitas al mes, 3, 6 y 12 meses después del sellado, en las que evaluaremos si la fistula ha cerrado si ha tenido alguna complicación relacionada.

Si tiene alguna duda sobre las visitas del estudio y el tiempo que supondría para usted, no dude en preguntar al investigador responsable del desarrollo del estudio.

Todas estas visitas del estudio se realizarán en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), incluso el día de administración del tratamiento de Hidrogel de Alginato de Calcio.

INFORMACION SOBRE LA INFUSIÓN DE HIDROGEL DE ALGINATO CÁLCICO

Tras la exploración en quirófano de la fistula y del trayecto, se aplicarán el Hidrogel de Alginato de Calcio en cantidad variable según la longitud del trayecto fistuloso.

El procedimiento se realiza bajo anestesia epidural de forma general, a no ser que el anestesista indique lo contrario.

GARANTÍAS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA

El procesado y la obtención del producto en investigación cumplirán todas las garantías exigidas por la Agencia Española del Medicamento en cuanto a calidad, así como control, vigilancia y trazabilidad de la muestra que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas, y el médico será el responsable del cumplimiento.

Los profesionales sanitarios implicados deberán comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por el producto en estudio.

DURACION DEL ESTUDIO

Según el protocolo de este estudio se estima que el mismo dure 24 meses, entre en periodo de inclusión y el de seguimiento, que será de 12 meses.

BENEFICIOS ESPERADOS

Puede ser que usted se beneficie de la investigación experimental sobre el tratamiento con Hidrogel de Alginato de Calcio en la fístula perianal. Se espera que este tratamiento pueda tener índices de curación superiores a los tratamientos existentes y que por lo tanto pueda cerrar de manera definitiva la fístula.

También existe la posibilidad de que al tratarse de un tratamiento que se encuentra actualmente en investigación usted no obtenga un beneficio directo por su participación en el estudio, ya que éste es uno de los aspectos que se pretende llegar a conocer con la realización del mismo. En este supuesto, con su participación en el estudio usted habrá contribuido a tener un mejor conocimiento de su enfermedad y a que se puedan continuar estudiando nuevas posibilidades de tratamiento.

RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El riesgo de complicaciones es bajo. No obstante, debe saber que no está exento de los riesgos inherentes a cualquier intervención quirúrgica y de las complicaciones propias de este procedimiento.

Por la anestesia: los riesgos de la anestesia loco-regional pueden consistir en shock anafiláctico, que es una grave reacción alérgica que puede producir problemas respiratorios, inflamación de los labios, lengua, garganta, opresión en el pecho, náuseas y vómitos. También se han descrito casos de parada cardiorrespiratoria (interrupción potencialmente reversible de la circulación y respiración) y reacciones más leves a nivel de piel (picor, enrojecimiento, hinchazón), sin que esto quiera decir que la administración de la técnica anestésica haya sido inadecuada.

La aparición de las referidas complicaciones dependerá de la circunstancia basal de cada sujeto.

ALERGIAS MANIFESTADAS POR EL PACIENTE

Si usted tiene alergia, incluso a algún medicamento, asma u otras enfermedades alérgicas, si padece del corazón o tiene una insuficiencia renal, debe ponerlo en conocimiento del personal facultativo encargado de la prueba.

RIESGOS GRAVES E INFRECIENTES

Hasta el momento no se han descrito efectos tóxicos frecuentes o graves durante la administración de Hidrogel de Alginato de Calcio. Esto no significa que no pudiera producirse alguno. Al tratarse de un tratamiento en investigación, éste es uno de los aspectos a valorar desde el punto de vista de seguridad del estudio.

Puede tener dolor, infección local (que obligue a una nueva intervención) o incontinencia fecal (por la utilización de separadores anales).

CARÁCTER VOLUNTARIO DE LA PARTICIPACIÓN Y POSIBILIDAD DE RETIRARSE DEL ESTUDIO

Su participación en este estudio es voluntaria y puede abandonarlo en cualquier momento si lo desea sin tener que dar explicación alguna, bastando simplemente con firmar el recuadro de revocación del consentimiento prestado para la participación en el estudio.

Si usted abandona voluntariamente el estudio o algún médico le pide que lo haga, deberá notificárselo al investigador. Ni su asistencia médica habitual ni la relación con el investigador se verá afectada por dejar de participar en el estudio. En dicho caso es conveniente que siga las indicaciones del investigador para proceder de la mejor manera a la finalización ordenada de las actividades derivadas de su participación en estudio, es decir, realizando las actividades propias de la última visita o visita final.

También debe saber que el estudio o su participación en el mismo podrían terminar en cualquier momento, sin que sea necesario obtener su consentimiento, por razones

médicas o circunstancias no previsibles, siempre que el promotor, investigador o autoridades sanitarias lo consideren oportuno.

En caso de no querer participar en el estudio que se le propone, el investigador responsable le indicará las alternativas paliativas o curativas actualmente disponibles para el manejo de su enfermedad pues no existe otro tratamiento alternativo salvo el expuesto en este estudio. No dude en consultar con el investigador responsable del desarrollo del estudio cualquier duda que tenga por este motivo.

El investigador que desarrolla el estudio puede decidir suspender su participación en el mismo si considera que es lo mejor para usted o en caso de que usted no siga los procedimientos del ensayo. Asimismo, él le informará de cualquier hallazgo significativo que pueda estar relacionado con su participación.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en el presente procedimiento si el sujeto presentase algún trastorno grave de cicatrización, lesiones severas en la piel, infección sistémica activa, trastornos graves en los factores de coagulación y si no puede recibir anestesia.

CONFIDENCIALIDAD DE DATOS PERSONALES Y ACCESO A LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes en el estudio se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Usted podrá ejercitar los derechos reconocidos a los interesados en la citada Ley Orgánica, es decir, los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, con las limitaciones establecidas en dicha Ley Orgánica. Para ello, deberá dirigirse al investigador. Asimismo, debe usted saber que su historia clínica será guardada por imperativo de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación e información clínica, durante al menos cinco años a contar desde el último episodio asistencial.

Al firmar el consentimiento informado usted autoriza a un representante del promotor o del Comité Ético de Investigación Clínica de su hospital para el acceso a su historia clínica con la finalidad de verificar las informaciones clínicas que se vayan generando durante el estudio, así como el acceso a sus datos personales y datos clínicos, y la cesión de estos única y exclusivamente con la finalidad para la que fueron recabados. Sólo tendrá acceso a su información personal e historia clínica el personal autorizado para ello, esto es, el investigador principal y equipo de investigación, las autoridades sanitarias, los Comités Éticos de Investigación Clínica y el personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Sus datos clínicos pueden ser transferidos a otras empresas que trabajen en representación del promotor en este programa de investigación, incluso a empresas fuera del área económica europea (AEE).

No obstante, el promotor del estudio garantizará en todo momento la confidencialidad de sus datos personales y datos clínicos y actuará en todo momento conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los registros del estudio que se obtengan con el fin de analizar los resultados se identificarán únicamente con un número que le será asignado en el momento de su inclusión en el estudio para evitar revelar su identidad fuera del hospital y sólo el investigador y sus colaboradores podrán relacionar tales datos con usted y su historia clínica. Por dicho motivo, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. No obstante, sólo se transmitirán al promotor los datos personales necesarios para cubrir el objetivo de dicho ensayo. Además, únicamente se accederá a la parte de la historia clínica cuyos datos sean relevantes para el estudio y, en cualquier caso, siempre se guardará la más estricta confidencialidad.

Su identidad no será revelada en ningún momento durante el estudio y, si sus datos se analizan y anotan en un informe, cuando los resultados de este ensayo se publiquen, se garantiza que su identidad permanecerá oculta.

RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Como paciente que participa voluntariamente en este estudio, tiene la responsabilidad de acudir a todas las visitas programadas del mismo, informar en cada visita al investigador de todo lo que le haya ocurrido, de todos los medicamentos que esté tomando y de todos los efectos secundarios que pudiera experimentar.

COSTES POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en el estudio, el tratamiento que reciba o los procedimientos que se requieran no le ocasionarán a usted gasto alguno.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a Normas de Buena Práctica Clínica (ICH-GCP), los principios contenidos en la declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo y la legislación española en materia de ensayos clínicos (Real Decreto 223/2004). El protocolo del ensayo ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

PREGUNTAS E INFORMACIÓN: PERSONAS DE CONTACTO

Usted puede realizar cuantas preguntas considere oportunas antes de otorgar su consentimiento informado por escrito. Cualquier nueva información referente al tratamiento que reciba y que se descubra durante su participación le será debidamente comunicada y se le dará la oportunidad, si así lo desea, de revocar su consentimiento informado para la participación en el estudio.

Usted puede realizar todas las preguntas que desee y saber más sobre este estudio ahora o en cualquier momento en el curso del mismo.

2.NEGATIVA A LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo, D/D^a

como (marcar lo que proceda): SUJETO REPRESENTANTE LEGAL una vez he sido debidamente informado por el investigador de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi negativa a la participación en el estudio referido en el presente documento.

Manifiesto mi negativa a la participación,	Firma del investigador

3.REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D/D^a

como (marcar lo que proceda): PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento

Manifiesto mi revocación,	Firma del médico responsable
 <i>Firma del paciente/Representante legal</i>	 Nº colegiado
Fecha	Fecha

Anexo IV. Cuaderno de Recogida de Datos



IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

ENSAYO CLÍNICO FASE I-IIA UNICÉNTRICO PARA VALORAR LA FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DEL HIDROGEL DE ALGINATO DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LAS FÍSTULAS ANALES DE ORIGEN CRIPTOGLANDULAR.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

RESUMEN:

(EL MARGEN ACEPTADO MÁXIMO PARA LAS VISITAS SERÁ DE ± 10 DÍAS)

Visita -1 (preevaluación):

Firma de consentimiento informado.

Historia clínica, exploración física, IMC.

Proctoscopia, ecografía endoanal y/o RNM.

Test de calidad de vida (SF-36), escala de dolor y Wexner score.

Ver criterios de inclusión.

Evaluación basal:

Antecedentes médicos relevantes: otros diagnósticos, hipersensibilidad a productos relacionados con el producto de sellado.

Antecedentes quirúrgicos anorrectales: cirugía previa de la fistula u otros diagnósticos.

Medicación concomitante, antibióticos actuales.

Exploración anorrectal: inspección y palpación del OFE, localización horaria en litotomía y distancia al margen anal. Localización horaria si se detecta el OFI.

Informe de la ecografía anal y/o RNM indicando el tipo de fistula (según la clasificación de Parks) y si existen cavidades interpuestas no drenadas.

Valoración de IF basal mediante Score de Wexner, escala de dolor y valoración de calidad de vida basal mediante el SF-36.

Visita 0 (Selección): Verificar los criterios de inclusión (se pueden hacer la visita -1/0 de forma simultánea).

Visita 1 (Día de la intervención): Rellenar el Cuaderno de Recogida Datos (CRD) del procedimiento practicado. Incluir Check List del procedimiento.

Visita 2 (1 mes post-intervención): Revisión clínica del cierre de la fistula. Evaluación y registro de acontecimientos adversos. Revisión y registro de medicación concomitante – por ejemplo, la necesidad de toma de antibiótico-. Wexner Score y escala analógica del dolor.

Visita 3 (3 meses post-intervención): Revisión clínica del cierre de la fistula. Evaluación y registro de acontecimientos adversos. Revisión y registro de medicación concomitante si procede –por ejemplo, la necesidad de toma de antibiótico-. Wexner Score y escala analógica del dolor.

Visita 4 (6 meses post-intervención): Revisión clínica del cierre de la fistula. Evaluación y registro de acontecimientos adversos. Revisión y registro de medicación concomitante si procede –por ejemplo, la necesidad de toma de antibiótico-. Wexner Score y escala analógica del dolor.

Visita 5 (12 meses post-intervención): Revisión clínica del cierre de la fistula. Evaluación y registro de acontecimientos adversos. Revisión y registro de medicación concomitante si procede –por ejemplo, la necesidad de toma de antibiótico-. Wexner Score y escala analógica del dolor. Test de calidad de vida SF-36. Ecografía o RNM de control.

VISITAS -1 y 0 (PREEVALUACIÓN Y SELECCIÓN)

FECHA

CASO N°

Hospital Universitario Virgen del Rocío

INICIALES PACIENTE: EDAD: SEXO:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Firma de consentimiento informado.
- Edad mayor de 18 años.
- Fístula anal de origen criptoglandular tutorizada por sedal, pudiendo existir como máximo 1 OFE abierto y 1 OFI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No firma de consentimiento informado o retirada del mismo.
- Imposibilidad de cumplimiento del seguimiento.
- Pacientes que estén recibiendo actualmente cualquier fármaco en investigación o lo hayan recibido en los 3 meses previos a la inscripción en este estudio clínico.
- Alergia al alginato.
- ASA IV.
- Embarazadas. Si hay posibilidad de embarazo se debe hacer test de gestación.
- Antecedentes de radioterapia en la zona perineal.
- Diagnóstico o sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Inmunodepresión, neoplasia activa o hace menos de un año o VIH.
- No localización del OFI en el tratamiento.
- Fístulas simples (submucosas / subcutáneas / interesfinterianas bajas) salvo que asocien incontinencia fecal.
- Estenosis anal que impida la exploración de la fístula anal.
- Colecciones interpuestas o coexistentes no drenadas > 2 cm. En estos casos se colocará un sedal y tras 3 meses deberá confirmarse la resolución de la colección tanto clínica como por imagen antes de poder incluir al paciente en el estudio.
- Fístulas rectovaginales.
- Fístulas de origen NO criptoglandular (causadas por enfermedad de Crohn, radioterapia, etc.).

¿CUMPLE TODOS LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN? SI NO

¿CUMPLE ALGÚN CRITERIO DE EXCLUSIÓN? SI NO

FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SI NO FECHA

ANTECEDENTES DE INTERÉS:

.....
.....

FUMADOR SI NO

DESEO GESTACIONAL SI NO

MEDICACIÓN RELEVANTE:

.....
.....

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PREVIAS (excepto relacionadas con la fistula perianal):

.....
.....

BMI:

DATOS FÍSTULA:

EVOLUCIÓN (en meses):

RECIDIVADA SI NO

NUMERO DE RECIDIVAS:

CIRUGIA O TRATAMIENTOS REALIZADOS CADA VEZ SI TUVO (incluir nº de drenaje de abscesos):

.....
.....

FECHA DE COLOCACIÓN DE SEDAL:

Nº de semanas entre sedal y prueba de imagen

ECOGRAFÍA ANAL / RMN (fecha):

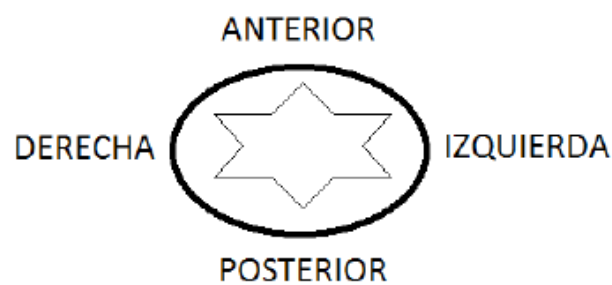
.....
.....

Ausencia o colección <2 cm: SI NO

PROCTOSCOPIA NORMAL: SI NO

TEST DE EMBARAZO (si procede): Negativo Positivo (sacar a la paciente del estudio).

NOMENCLATURA: Indicar OFE y OFI. Distancia al margen anal. Situación horaria en posición ginecológica.



OFE: Supuración: SI NO Frecuencia:

Emisión de otro líquido diferente de pus: SI NO Frecuencia:

TEST DE WEXNER (indicar valor):

TEST DE CALIDAD DE VIDA SI NO

ESCALA ANALÓGICA DEL DOLOR (indicar valor):

VISITA 1 (TRATAMIENTO)

FECHA

CASO Nº.....

Hospital Universitario Virgen del Rocío

INICIALES PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

¿CUMPLE TODOS LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN? SI NO

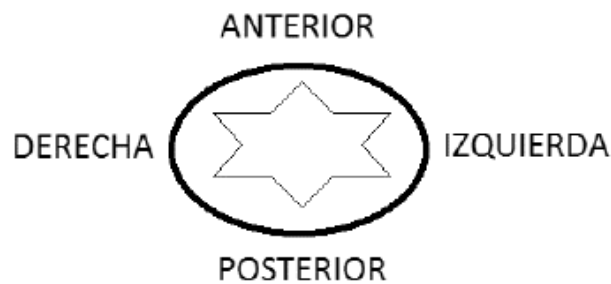
¿CUMPLE ALGÚN CRITERIO DE EXCLUSIÓN? SI NO

¿EL PACIENTE ES PORTADOR DE SEDAL? SI NO

¿HA SIDO POSIBLE LOCALIZAR EL OFI? SI NO

¿HA SIDO POSIBLE EL LEGRADO DEL TRAYECTO? SI NO

TRAYECTO SELLADO Y LOCALIZACIÓN



ALGO QUE DECLARAR:

.....
.....

COMPLICACIONES:

.....
.....

TIEMPO OPERATORIO (min):

¿HA FINALIZADO POR COMPLETO TODO EL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO? (Check List,

anexo IV) SI NO

SE DEBE COMPROBAR QUE SE ADJUNTA EL CHECK-LIST, ANEXO IV.

ETIQUETA IDENTIFICATIVA DEL PRODUCTO:

MEDICACIÓN / INTERVENCIONES CONCOMITANTES:

¿Está tomando el paciente alguna medicación distinta de la del estudio? SI NO

***En caso afirmativo, completar el Anexo I.**

**¿Se le ha realizado al paciente alguna intervención o procedimiento anorrectal
concomitante distinta de la del estudio? SI NO**

***En caso afirmativo, completar el Anexo II.**

TRATAMIENTO AL ALTA

1. Ciprofloxacino 500 mg / 12 h durante 14 días.
2. Paracetamol 1 gr / 6-8 h hasta 7 días. Posteriormente de forma puntual si precisa.
3. Ibuprofeno 600 mg / 8 h (máximo 4 días).
4. Si usted es estreñido tome un laxante suave (del tipo lactulosa).
5. Medicación habitual que tome.
6. Evitar apoyar la zona durante al menos 72 h y luego al menos 1 semana evitar estar sentado más de 1 h.
7. Hasta al menos 3 meses no puede montar en moto, bicicleta, etc.
8. Debe limpiarse tras la deposición con agua y jabón evitando en la medida de lo posible el papel higiénico (puede usar toallitas húmedas).
9. Puede ducharse (evite bañarse en playa o piscina al menos durante 1 mes).
10. No precisa curas. Lave con agua y jabón la zona y póngase un pequeño apósito si mancha.
11. Vigile y consulte con su médico o acuda al hospital si tiene intenso dolor, fiebre o inflamación.
12. Citas: acudirá por la mañana a la sala de curas del Centro de Diagnóstico y Tratamiento (3ª planta) una semana tras el alta (enfermera Patricia).

VISITA 2 (AL MES DEL TRATAMIENTO)

FECHA

CASO Nº.....

Hospital Universitario Virgen del Rocío

INICIALES PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

FECHA DE INYECCIÓN:

ALGÚN PROBLEMA A DESTACAR:

.....
.....

WEXNER SCORE (indicar valor):

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (indicar valor):

FIEBRE: SI NO

EMPASTAMIENTO: SI NO

EXPLORACIÓN DEL OFE:

¿SUPURA?	¿EMITE OTRO LIQUIDO DISTINTO DE PUS?	CERRADO	CURACIÓN TOTAL	CURACIÓN PARCIAL	NO CURACIÓN

¿EXPULSÓ ALGÚN FRAGMENTO ADHESIVO? SI NO

A LOS CUANTOS DÍAS:

¿ALGUNA COMPLICACIÓN RELACIONADA O INGRESO HOSPITALARIO?

.....

MEDICACIÓN / INTERVENCIONES CONCOMITANTES:

¿Está tomando el paciente el tratamiento postquirúrgico que se le prescribió al alta?

SI NO

¿Está tomando el paciente alguna medicación distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo I.

¿Se le ha realizado al paciente alguna intervención o procedimiento anorrectal
concomitante distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo II.

REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

¿Ha existido algún acontecimiento adverso? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo III.

VISITA 3 (A LOS 3 MESES DEL TRATAMIENTO)

FECHA

CASO N°.....

Hospital Universitario Virgen del Rocío

INICIALES PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

FECHA DE INYECCIÓN:

ALGÚN PROBLEMA A DESTACAR:

WEXNER SCORE (indicar valor):

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (indicar valor):

FIEBRE: SI NO

EMPASTAMIENTO: SI NO

EXPLORACIÓN DEL OFE:

¿SUPURA?	¿EMITE OTRO LIQUIDO DISTINTO DE PUS?	CERRADO	CURACIÓN TOTAL	CURACIÓN PARCIAL	NO CURACIÓN

MEDICACIÓN / INTERVENCIONES CONCOMITANTES:

¿Está tomando el paciente alguna medicación distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo I.

¿Se le ha realizado al paciente alguna intervención o procedimiento anorrectal concomitante distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo II.

REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

¿Ha existido algún acontecimiento adverso? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo III.

VISITA 4 (A LOS 6 MESES DEL TRATAMIENTO)

FECHA

CASO N°.....

Hospital Universitario Virgen del Rocío

INICIALES PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

FECHA DE INYECCIÓN:

ALGÚN PROBLEMA A DESTACAR:

.....
.....

SE ENTREGA CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA PARA LA VISITA SIGUIENTE SI NO

SOLICITUD DE ECOGRAFÍA ENDOANAL PARA LA VISITA SIGUIENTE SI NO

WEXNER SCORE (indicar valor):

ESCALA ANALÓGICA DEL DOLOR (indicar valor):

FIEBRE: SI NO

EMPASTAMIENTO: SI NO

EXPLORACIÓN DEL OFE:

¿SUPURA?	¿EMITE OTRO LIQUIDO DISTINTO DE PUS?	CERRADO	CURACIÓN TOTAL	CURACIÓN PARCIAL	NO CURACIÓN

MEDICACIÓN / INTERVENCIONES CONCOMITANTES:

¿Está tomando el paciente alguna medicación distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo I.

¿Se le ha realizado al paciente alguna intervención o procedimiento anorrectal
concomitante distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo II.

REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

¿Ha existido algún acontecimiento adverso? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo III.

VISITA 5 (A LOS 12 MESES DEL TRATAMIENTO)

FECHA

CASO N°.....

Hospital Universitario Virgen del Rocío

INICIALES PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

FECHA DE INYECCIÓN:

ALGÚN PROBLEMA A DESTACAR:

.....
.....

WEXNER SCORE (indicar valor):

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (indicar valor):

TEST DE CALIDAD DE VIDA SI NO

FIEBRE: SI NO

EMPASTAMIENTO: SI NO

EXPLORACIÓN DEL OFE:

¿SUPURA?	¿EMITE OTRO LIQUIDO DISTINTO DE PUS?	CERRADO	CURACIÓN TOTAL	CURACIÓN PARCIAL	NO CURACIÓN

RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA ANAL (fecha):

.....
.....

MEDICACIÓN / INTERVENCIONES CONCOMITANTES:

¿Está tomando el paciente alguna medicación distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo I.

¿Se le ha realizado al paciente alguna intervención o procedimiento anorrectal
concomitante distinta de la del estudio? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo II.

REGISTRO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

¿Ha existido algún acontecimiento adverso? SI NO

*En caso afirmativo, completar el Anexo III.

RETIRADA PREMATURA DEL ESTUDIO

CASO N°..... Hospital Universitario Virgen del Rocío
INICIALES PACIENTE: EDAD: SEXO:

¿EL PACIENTE HA SIDO RETIRADO O HA ABANDONADO EL ESTUDIO?

SI (Indicar motivo y fecha)

NO

* Fecha: |__|_| - |__|_| - |__|_|_|_| (DD / MM / AAAA)

Especifica motivo:

CRITERIOS DE RETIRADA:

1. Sujetos que no sigan los controles establecidos.
1. Inelegibilidad detectada durante desarrollo o retrospectivamente obviada durante la selección.
2. Embarazo.
3. Cualquier circunstancia que obligue a cambio o supresión de la pauta de tratamiento, entre las que destacan por más probables la intolerancia al medicamento o eventos adversos inaceptables y/ enfermedades intercurrentes.
4. Intervención perianal de causa distinta a la fístula, que pretendan tratar la fístula o una complicación (por ejemplo absceso).
5. Pérdida de seguimiento.
6. Decisión del paciente.
7. Acontecimiento adverso o AA serio AE/SAE.
8. Retirada del Consentimiento.
9. Error en los criterios de selección, especificar el criterio.
10. Otro(s), especificar:

FORMULARIO FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

CIERRE DE DATOS DEL ESTUDIO

Yo,

Como investigador principal de este estudio, DECLARO que el tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según protocolo.

Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos son correctos, completos y se corresponden con los documentos fuente del sujeto en función de mi conocimiento.

Firma:

Fecha:

Anexo V. Check List del procedimiento quirúrgico.

CHECK LIST INTERVENCIÓN.

CHECK LIST ENSAYO CLÍNICO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL HIDROGEL DE ALGINATO DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA FÍSTULA ANAL DE ORIGEN CRIPTOGLANDULAR (EUDRACT 2015-000494-12)	
- Comprobación del consentimiento informado del paciente firmado.	
- Comprobación de la presencia en quirófano del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).	
- Preparación del Hidrogel de Alginato de Calcio.	
- Comprobación de limpieza y asepsia del campo quirúrgico.	
- Localización de OFE y OFI (anotar en CRD). No emplear agua oxigenada ni povidona yodada, sólo está permitido el uso de suero fisiológico.	
- Legrado del trayecto con gasa impregnada en suero fisiológico.	
- Aplicación de gluconato cálcico a través de OFE hasta que se objective salida por OFI, obturando la salida a dicho nivel hasta la aplicación de la solución de Alginato a través de OFE.	
- Comprobar salida de la solución a través del OFI.	
- Anotar la cantidad de producto inyectado y la cantidad que sobra en CRD.	
- Dar puntos de Vicryl 3-0 en OFI.	
- Extirpar el OFE con bisturí eléctrico (enviar muestra a anatomía patológica).	
- Cierre de OFE con puntos de Vicryl 3-0.	
- Poner apósito estéril pequeño en la herida del OFE.	
- Registro de tiempo quirúrgico en minutos en el CRD.	
- Anotar el LOTE del producto en el CRD (poner pegatina del lote en el CDR en la hoja de tratamiento).	
- Registro de todo en la hoja operatoria, registrando los mismos datos que en el CRD.	

ADJUNTAR AL CRD ESTE DOCUMENTO RELLENO Y FIRMADO, INCLUYENDO IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Y FECHA.

Anexo VI. Escala Visual Analógica del dolor.

CASO N°.....

Visita N°:.....

INICIALES PACIENTE:

FECHA.....

ESCALA DOLOR (EVA)

The image shows three different versions of the Visual Analog Scale (EVA) for pain assessment:

- Top version:** A horizontal line with "Sin dolor" (No pain) at the left end and "Peor dolor (anverso)" (Worst pain imaginable) at the right end.
- Middle version:** A horizontal bar with a grayscale gradient from white to black, labeled "Sin dolor" on the left and "Peor dolor (reverso)" (Worst pain imaginable) on the right. The bar is divided into 10 numbered segments (0 to 10).
- Bottom version:** A horizontal row of six circular icons representing different facial expressions of pain, labeled "Sin dolor" on the left and "Peor dolor que haya sentido" (Worst pain you have ever felt) on the right. The icons show a progression from a smiling face to a grimacing face.

Anexo VII. Score de Wexner de Incontinencia Fecal.

Tomado y adaptado de Jorge et al. (75)

CASO N°.....	Visita N°:.....
INICIALES PACIENTE:	FECHA.....

Los datos que se recogen deben hacer referencia al último mes, dado que este es el periodo de tiempo que valora la encuesta de calidad de vida.

Durante el último mes ¿con que frecuencia ha presentado usted:

Incontinencia a heces sólidas :	
Nunca	<input type="checkbox"/> 0
Raramente (menos de una vez al mes)	<input type="checkbox"/> 1
Algunas veces (mas de una vez al mes pero menos de una vez a la semana)	<input type="checkbox"/> 2
Frecuentemente (una o mas veces a la semana pero menos de una vez al día)	<input type="checkbox"/> 3
Siempre (una o mas veces al día)	<input type="checkbox"/> 4
Incontinencia a heces líquidas :	
Nunca	<input type="checkbox"/> 0
Raramente (menos de una vez al mes)	<input type="checkbox"/> 1
Algunas veces (mas de una vez al mes pero menos de una vez a la semana)	<input type="checkbox"/> 2
Frecuentemente (una o mas veces a la semana pero menos de una vez al día)	<input type="checkbox"/> 3
Siempre (una o mas veces al día)	<input type="checkbox"/> 4
Incontinencia a gases:	
Nunca	<input type="checkbox"/> 0
Raramente (menos de una vez al mes)	<input type="checkbox"/> 1
Algunas veces (mas de una vez al mes pero menos de una vez a la semana)	<input type="checkbox"/> 2
Frecuentemente (una o mas veces a la semana pero menos de una vez al día)	<input type="checkbox"/> 3
Siempre (una o mas veces al día)	<input type="checkbox"/> 4
Utiliza pañales, gasas o papel para protección (evitar manchado de heces la ropa interior):	
Nunca	<input type="checkbox"/> 0
Raramente (menos de una vez al mes)	<input type="checkbox"/> 1
Algunas veces (mas de una vez al mes pero menos de una vez a la semana)	<input type="checkbox"/> 2
Frecuentemente (una o mas veces a la semana pero menos de una vez al día)	<input type="checkbox"/> 3
Siempre (una o mas veces al día)	<input type="checkbox"/> 4
La existencia de incontinencia le ha modificado su estilo o forma de vida :	
Nunca	<input type="checkbox"/> 0
Raramente (menos de una vez al mes)	<input type="checkbox"/> 1
Algunas veces (mas de una vez al mes pero menos de una vez a la semana)	<input type="checkbox"/> 2
Frecuentemente (una o mas veces a la semana pero menos de una vez al día)	<input type="checkbox"/> 3
Siempre (una o mas veces al día)	<input type="checkbox"/> 4
SUMATORIO DE LAS 5 PREGUNTAS ANTERIORES	



115-0038

Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11549025

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a) Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b) Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c) Coger o llevar la bolsa de la compra.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d) Subir varios pisos por la escalera.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e) Subir un sólo piso por la escalera.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f) Agacharse o arrodillarse.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g) Caminar un kilómetro o más.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h) Caminar varios centenares de metros.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i) Caminar unos 100 metros.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j) Bañarse o vestirse por sí mismo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a) ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b) ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c) ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d) ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11549035

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11540035

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
b estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
d se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
e tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
f se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
g se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
h se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
i se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
b Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
c Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵
d Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> ¹	<input type="checkbox"/> ²	<input type="checkbox"/> ³	<input type="checkbox"/> ⁴	<input type="checkbox"/> ⁵

Gracias por contestar a estas preguntas

Anexo IX. Formulario de notificación de incidentes.

Ref.: AEMPS/CTI-PS/Octubre 2010

<u>VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS</u>	
<u>FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS</u>	
(Excepto para los productos sanitarios para diagnóstico "in vitro")	
<u>PROFESIONAL QUE NOTIFICA:</u>	
Nombre:	
Profesión:	
Cargo:	
Organismo/Institución/Centro de trabajo:	
Dirección	
Número de teléfono:	
Número de fax:	
e-mail:	
Firma: Fecha:/...../.....	
<u>DATOS DEL PRODUCTO:</u>	
Tipo de producto / descripción (por ejemplo marcapasos):	
Nombre comercial:	
Modelo o número de catálogo:	
Número de serie o número de lote:	
Fabricante:	
Importador/Distribuidor:	
Localización del producto: Centro Sanitario Fabricante/distribuidor*	
¿Ha informado de este incidente al fabricante y/o distribuidor?:	SI NO
¿Ha informado de este incidente al responsable de vigilancia de su centro?:	SI NO

DATOS DEL INCIDENTE:

Fecha del incidente:

Descripción del incidente:

Consecuencias para el paciente:

Muerte

Amenaza para la vida

Ingreso hospitalario

Prolongación hospitalización

Incapacidad importante

Necesidad de intervención para evitar lesiones o incapacidad permanente

Sin consecuencias

Otros (indicar)

OTROS COMENTARIOS:

Por favor envíe este formulario cumplimentado por correo electrónico, fax, correo postal o vía telemática, al Punto de Vigilancia de Productos Sanitarios de su Comunidad Autónoma.

