



Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

Ensayo clínico fase III, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego en dos grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) frente al adhesivo de fibrina (Tissucol®) para el sellado de las fístulas anales de origen criptoglandular tras un periodo de 48 semanas

TESIS DOCTORAL

AUTOR:

Virginia María Durán Muñoz-Cruzado

DIRECTORES:

Fernando de la Portilla de Juan
María Victoria Maestre Sánchez

Sevilla, 2016-17

Agradecimientos

A mi familia, sin duda la base que fundamenta toda mi vida. A mi madre Chari, la persona más importante de mi vida junto a mi padre, la que me enseña que nunca es tarde para seguir creciendo, la que es capaz de ilusionarse con cada cosa nueva que ve o que hace, la que me reconforta con su sonrisa, la que me cose las alas para que yo también sea “una gaviota”. A mi padre Jaime, que ha demostrado su entrega incondicional a sus hijos durante todos estos años acudiendo cada vez que se le ha llamado, gracias por tu eterna generosidad. A mi hermano Jaime que me enseñó que el éxito no es para la gente que se enfada, sino para que la gente que sonríe y se adapta ante los problemas (ya no soy una “enfadada”). A mi hermano Israel, el que siempre está cuando es necesario, el que me enseñó a esforzarme y luchar sin esperar recompensa. A mis dos cuñadas, Beatriz y Susana, que me vieron crecer acompañándome al cine y jugando con muñecas, gracias por regalarme a mis sobrinos, con los que he aprendido lo que realmente significa amar. A mi sobrino Alejandro, quien con un abrazo es capaz de hacerme sentir la mujer más afortunada del mundo. A mi dulce Elena, quien con sus juegos me hace recordar lo simple que es la felicidad. Y por último a mis tías y tios, primas y primos, los que están y los que seguirán en mi recuerdo, gracias por quererme, apoyarme y por formar parte de mi.

A vosotros dos, que me hacéis sonreír cada vez que llego a casa, que habéis esperado pacientemente a mi lado mientras escribía y que habéis hecho mucho más agradables tantas horas de estudio.

A mis amigos, los que me recuerdan quien soy realmente y qué es lo importante para mí en la vida. Gracias Bea y May, por hacerme crecer en espiritualidad. Gracias Cristina, porque me ayudaste a crecer como persona, a olvidar los rencores y a abrazar lo bueno. Gracias Eduardo, mi hermano, por enseñarme un mundo nuevo de ilusión y fantasía. Gracias Alba, Alvaro y Arregui porque habéis llenado mi vida de momentos inolvidables. Gracias Adri, por hacerme vivir una hermosa adolescencia y acompañarme hasta la madurez. Gracias Rosa, por hacerme disfrutar de aquellas gamberradas y por seguir siempre ahí para recordarlas. En definitiva, gracias a todos

esos seres especiales que ya estaban: Amelia, Antoñito, Pedro y Jonathan... y a todos los que acabáis de llegar.

Gracias a ti Alonso, porque me diste las claves para empezar este proceso, porque me enseñaste con tu ejemplo de horas y horas de trabajo, porque juntos aprendimos muchas cosas, porque con tu dulzura y serenidad supiste acompañarme y dejarme ir.

A todos mis profesores, gracias por poner cada uno un granito de arena en mi crecimiento personal y profesional. En especial a ti, Jose María, que sigues ahí cada año para recordarme mis orígenes. A mis profesores de la Universidad Evaristo Fernández, Leonardo Casais, Lorenzo Peñuela, Cristina Verastegui, Juan José Vallo, Juan Gilbert,... y a otros muchos que me hicisteis amar la medicina.

A mis padrinos, Aquilino, Solla y Devesa, gracias por vuestro apoyo, por contagiarme vuestra ilusión por la cooperación y por enseñarme el camino de una cooperación respetuosa, en la que “dar la caña y enseñar a pescar” es lo más importante, por encima de cualquier ego personal.

A todos los cirujanos de la UGC de Cirugía General del Virgen del Rocío, porque entre todos me habéis hecho nacer y crecer como cirujana, y para mi fortuna lo seguíis haciendo. En particular a los cirujanos de la unidad de Coloproctología, que habéis colaborado siempre conmigo, participando activamente en este estudio de forma desinteresada. A Juan Manuel Martos, por ser fiel e incondicional, porque siempre estás. Y a Felipe, el que me hizo enamorarme de la cirugía, el que me hace recordar todos los días que lo importante es el paciente, el que sabe que para ser buen cirujano hay que ser buena persona.

A todos los residentes que me han acompañado en este largo camino. Gracias por vuestras sonrisas, por hacer los momentos desagradables más llevaderos, por todo lo que me habéis enseñado, por todo lo que me hacéis aprender para sentirme a vuestra altura, por vuestra compañía, por elegir este bonito camino.

A todos los enfermeros, auxiliares, celadores,... a todo el personal del hospital que me hacéis el trabajo más agradable y me ayudais en mi día a día.

A Manoli, nuestro ángel, la que tanto nos cuida y nos protege sin esperar nada a cambio.

A Juan Manuel Praena por su dedicación y su trabajo, por las horas dedicadas a entendernos y a intentar plasmar nuestro entendimiento en este trabajo.

Gracias a mi tutor del Programa de doctorado, el Dr. Padillo, por impulsarnos a crecer en cualquier dirección, sin techos ni límites.

Gracias a mis directores de tesis, el Dr. de la Portilla y María Victoria Maestre. Porque tú Mavi, me has hecho este duro camino más alegre y más sencillo, has hecho que me sintiera acompañada en todo momento, has vivido conmigo los momentos difíciles y juntas hemos superado los obstáculos, gracias Mavi por tu grandeza. Gracias Fernando por inculcarme esa inquietud por la investigación, por la buena investigación, gracias por obligarme a hacer las cosas bien hechas. Gracias por el cariño y la dedicación con el que has sabido enseñarme.

We are what we repeatedly do.
Excellence then, is not an act, but a
habit.
(Aristotle)

Índice de abreviaturas

Centímetros: cm.

Esfínter anal interno: EAI.

Esfínter anal externo: EAE.

Kilogramo partido de metros cuadrados: kg/m².

Interleucina 1 β : IL-1 β .

Interleucina 8: IL-8.

Interleucina 12p40: IL-12p40.

Factor de necrosis tumoral α : TNF- α .

Orificio fistuloso externo: OFE.

Orificio fistuloso interno: OFI.

Fístula anal interesfinteriana: FAIE.

Fístula anal transesfinteriana: FATE.

Fístula anal extraesfinteriana: FAEE.

Fístula anal supraelevadora: FASE.

Resonancia magnética nuclear: RMN.

Ecografía endoanal: EEA.

Tomografía computerizada: TC.

Ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso: LIFT.

American Society of Colon and Rectal Surgeron: ASCRS.

Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland: ACPGBI.

Plasma rico en factores de crecimiento (del inglés Plasma Rich in Growth Factor): PRGF.

Plasma rico en plaquetas (del inglés Plasma Rick Platelets): PRP.

Factor de crecimiento transformador alfa: TGF α .

Factor de crecimiento epitelial: EGF.

Factores de crecimiento (del inglés Growth Factor): GF.

Factores de crecimiento derivados de plaquetas (del inglés Platelet Derived Growth Factor): PDGF.

Factor de crecimiento transformante beta (del inglés Transforming Growth Factor- β): TGF- β .

Proteínas morfogenéticas del hueso (del inglés Bone Morphogenetic Proteins): BMPs.

Factores de crecimiento de los fibroblastos (del inglés Fibroblast Growth Factor): FGF.

Factor de crecimiento del queratinocito (del inglés Keratinocyte Growth Factor): KGF.

Factor de crecimiento epidérmico (del inglés Epidermal Growth Factor): EGF.

Factores de crecimiento transformante alfa (del inglés – Transforming Growth Factor- α): TGF- α .

Factor de crecimiento hepatocítico (del inglés Hepatocyte Growth Factor): HGF.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (del inglés Vascular Endothelial Growth Factor): VEGF.

Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (del inglés Insulin-like Growth Factor-1): IGF-1.

Factor de crecimiento nervioso (del inglés Nerve Growth Factor): NGF.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (del inglés Granulocyte-Colony Stimulating Factor): G-CSF.

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (del inglés Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor): GM-CSF.

Eritropoyetina (del inglés Eritropoyetina): EPO.

Trombopoyetina (del inglés Trombopoyetina): TPO.
Factor de células madre (del inglés Stem Cell Factor): SCF.
Micrómetro: μm .
Kilodalton: Kda.
Plasma Rico en Plaquetas: PRP.
Forma activa de Plasma Rico en Plaquetas: APRP.
Plasma Rico en Factores de Crecimiento: PRGF.
Cuaderno de recogida de datos: CRD.
Escala visual analógica del dolor: EVA.
American Society of Anesthesiologists: ASA.
Lista de Espera Quirúrgica: LEQ.
Virus de la inmunodeficiencia humana: VIH.
Mililitros: ml.
Unidades internacionales: UI.
Microgramos: mcg.
Centímetros cúbicos: cc.
Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: AEMPS.
Grados centígrados: $^{\circ}\text{C}$.
Gramos: gr.
Revoluciones por minuto: rpm.
Unidad de aceleración de la gravedad: g.
Microlitros: μL
Intención de tratar: IT.
Conforme al protocolo: PP.
Índice de Masa Corporal: IMC.
Kilogramos: kg.
Metros cuadrados: m^2 .

Acontecimientos adversos: AA.

Grupo de pacientes analizados por intención de tratar: grupo IT.

Grupo de pacientes analizados por intención de tratar modificado: grupo ITm.

Grupo de pacientes analizados conforme al protocolo: grupo PP.

Subgrupo de pacientes tratados con adhesivo de fibrina: Subgrupo fibrina.

Subgrupo de pacientes tratados con plasma rico en factores de crecimiento: Subgrupo PRGF.

Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA

Anexos

Anexo 1: Consentimiento informado



IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

ESTUDIO UNICÉNTRICO, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE DOS GRUPOS PARALELOS Y CONTROLADO CON ADHESIVO DE FIBRINA (TISSUCOL®) PARA EVALUAR LA EFICACIA DEL PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO (PRGF) PARA EL SELLADO DE LAS FÍSTULA ANALES DE ORIGEN CRIPTOGLANDULAR TRAS UN PERIODO DE 24 SEMANAS

INTRODUCCIÓN

El investigador le ha explicado la posibilidad de participar un estudio, sobre una nueva forma de tratamiento para el problema de la fistula 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 regeneración celular, mediante la administración de plasma rico en factores de crecimiento, el cual le será extraído de su propia sangre venosa, para posteriormente serle infundidas a través del trayecto fistuloso.

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 tiene 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 está investigando actualmente en nuevas posibilidades o formas de tratamiento, como el que le proponemos en este estudio, llamado tratamiento de regeneración celular. El citado tratamiento puede suponer una nueva posibilidad de tratamiento para los pacientes afectados por este problema lo que podría permitir curar de su fistula perianal. Este tratamiento ya ha sido utilizado con éxito en pacientes, aunque aún la experiencia es corta.

En este estudio, el tratamiento de regeneración celular consiste en administrar plasma rico en factores de crecimiento, el cual será extraída de su propia sangre, para posteriormente serle infundido a través del trayecto fistuloso. Ya existe una publicación realizadas en pacientes, en la que se ha conseguido curaciones

en más de un 50% de los pacientes tratados.

La unidad promotora del presente estudio ya ha realizado uno preliminar con 50 pacientes para valorar la seguridad del producto inyectado en la fistula anal. El análisis de los resultados muestran un perfil de seguridad adecuado, un número bajo de efectos adversos relacionados (como puede ser la formación de un absceso perianal, que obligó a la toma de antibióticos o al drenaje quirúrgico).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En este estudio se comparará la evolución de un grupo de pacientes -grupo experimental- que recibirá el tratamiento en investigación, es decir, el plasma rico en factores de crecimiento extraído de su sangre periférica, frente a otra sustancia de sellado -grupo control-, compuesto por adhesivo de fibrina que ya ha demostrado desde hace años su eficacia, consiguiendo sellados de fistulas hasta en el 60 % de los pacientes tratados.

En todos los pacientes que participen en el estudio, se evaluará la seguridad y eficacia del tratamiento recibido.

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.

El principal objetivo o propósito de este estudio es evaluar si el tratamiento que le proponemos -grupo experimental- produce la formación de tejido de granulación que permita la cicatrización y cierre de la fistula perianal, mejor que en el grupo control. Durante el estudio no debe abandonar la medicación que habitualmente toma para otras enfermedades de la que padezca (salvo los antiagregantes plaquetarios como la aspirina que deberán ser abandonados 7 días antes y después del tratamiento de sellado).

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 podrá formar parte o del **grupo experimental** o del **grupo control**. **Esta designación es realizada al azar.**

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 las cuales usted deberá realizar una serie de visitas a los investigador/es del estudio que permitirán controlar la evolución de su enfermedad.

A continuación le explicamos las **visitas** que usted realizará al investigador responsable del desarrollo del estudio clínico durante su participación en el mismo:

Visita 0 (Preevaluación): En la que le realizaremos la historia Clínica, le exploremos 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, en la que se procederá a sellarse la fistula con el producto que se le asigne. El alta si no existe ningún problema será al día siguiente.

Posteriormente deberá tener usted vistas al mes, 3, 6 y 12 meses después del sellado, en la que

evaluaremos si la fistula ha cerrado y si ha tenido alguna complicación relacionada importante.

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 factores de crecimiento celular, es decir el plasma rico en estos factores, que tendrá lugar en los quirófanos del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

INFORMACION SOBRE LA EXTRACCION DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO

La extracción de la sangre venosa periférica se llevará a cabo en el mismo quirófano, y una vez tomadas las condiciones de asepsia necesarias. La aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) será llevada a cabo en quirófano, tras la extracción de las muestras sanguíneas, centrifugado de las mismas, y preparación con el cloruro cálcico. El procedimiento se realiza bajo anestesia epidural de forma general; a no ser que el anestesista indique lo contrario.

INFORMACION SOBRE LA INFUSIÓN DEL PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO

Tras la exploración en quirófano de la fistula y del trayecto se aplicarán los factores de crecimiento, en cantidad variable según longitud del trayecto fistuloso y número de las fistulas a tratar.

INFORMACION SOBRE LA INFUSIÓN DE ADHESIVO DE FIBRINA

Tras la exploración en quirófano de la fistula y del trayecto se adhesivo de fibrina (cuyo nombre comercial es Tissucol), en cantidad variable según longitud del trayecto fistuloso y número de las fistulas a tratar. Este producto ya viene manufacturado y se encuentra disponible en la farmacia del Hospital.

DURACION DEL ESTUDIO

Según el protocolo de este estudio, se estima que el período de inclusión dure 18 meses, con 12 meses de seguimiento.

BENEFICIOS ESPERADOS

Puede ser que usted se beneficie de la investigación experimental sobre el tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento en la fistula 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 fistula.

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.

A pesar de la correcta técnica operatoria empleada para la extracción de sangre venosa, pueden presentarse algunos efectos no deseados, tales como hematoma (acumulo de sangre en la piel), inflamación e infección del sitio de la venopunción.

Por la anestesia: Los riesgos de la anestesia locoregional. 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.

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.

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. Si toma antiagregante plaquetario (como ADIRO, AAS) debe comunicarlo para que se le pueda suspender.

Es importante señalar si tiene alergia a proteína bovinas.

RIESGOS GRAVES E INFRECIENTES

Hasta el momento no se han descrito efectos tóxicos frecuentes o graves durante la administración de plasma rico en factores de crecimiento, ni tampoco con la inyección del adhesivo de fibrina. 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, aunque los estudio preliminares han mostrado un perfil de seguridad bueno.

Como consecuencia del sistema mediante el cual se infunden o administran los factores de crecimiento pueden surgir complicaciones en los accesos venosos, es decir en el punto de punción de la vena, tales como hematomas (acumulación de sangre por rotura de pequeños vasos sanguíneos), hemorragias o trombosis vascular (formación de un coágulo sanguíneo en una vena). En el caso de que usted presente alguna de estas complicaciones, el médico responsable de dicho procedimiento procederá según su criterio médico, siguiendo las pautas de tratamiento que habitualmente se emplean en tales situaciones.

También puede existir un absceso de pus en el sitio de sellado, como consecuencia de la infección del producto, por encontrarse en una zona con gérmenes fecales. Para ello se le suministra antibióticos antes (en el quirófano) y después en su domicilio.

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.

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

Prácticamente no existen contraindicaciones para la extracción de sangre periférica. Está contraindicado en el presente procedimiento si el sujeto presentase algún trastorno grave de cicatrización, lesiones en la piel severa, infección sistémica activa, trastornos graves en los factores de coagulación, o no se puede suspender el tratamiento antiagregante antes y después del tratamiento durante un corto tiempo, así como 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 ajustarán 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 lo anterior, 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 lo anterior, 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 Autnómico de Ensayos Clínicos.

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. Además, si experimenta cualquier reacción adversa, debe contactar inmediatamente con el investigador, para ello podrá contactar con:

Dr.: _____ Teléfono: 955014292

Usted tiene que decidir si participa o no. Si decide participar se le proporcionará esta hoja de información, donde deberá firmar el consentimiento informado para su participación. A usted se le entregará una copia de este documento y el investigador responsable del desarrollo del estudio se quedará con el documento

original.

Si decide participar, es libre de revocar su consentimiento informado en cualquier momento y sin tener que dar explicaciones. Ello no afectará a la calidad de la atención que usted reciba. Si decide retirarse del estudio, el investigador le comentará la mejor forma de terminar dicho ensayo de forma ordenada.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPAR ESTUDIO

Yo, D./D^a _____ como (marcar lo que proceda): PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL, una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para el participar en el ESTUDIO anteriormente expuesto – en todos sus procedimientos y facetas- , conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento. Autorizo al médico a realizar, en determinadas circunstancias imprevistas durante el procedimiento, las variaciones técnicas que considere convenientes para mi beneficio según la ciencia médica.

Otorgo mi consentimiento,	Firma del médico responsable
Firma del paciente/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

REVOCACION 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
Firma del paciente/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

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
Firma del sujeto/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

RENUNCIA A SER INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo, D./D^a
como (marcar lo que proceda): PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL
Manifiesto mi voluntad de no ser informado y autorizo ellos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que el equipo clínico que me atiende considere necesarios..

Manifiesto mi renuncia a ser informado y autorizo los procedimientos necesarios,	Firma del médico responsable
Firma del paciente/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

CAMBIO DE INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL ESTUDIO

Yo, D./D^a como(marcar lo que proceda).

SUJETO/ REPRESENTANTE LEGAL

Manifiesto conocer y autorizo que el investigador designado y responsable del estudio en el que participo y que me ha sido propuesto sea el

Dr.

Manifiesto mi autorización al cambio de investigador propuesto,	Firma del investigador designado
Firma del sujeto/ Representante legal	Nº colegiado
Fecha	Fecha

Anexo 2: Autorización comité ético



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO H.U. VIRGEN DEL ROCÍO

El Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, en Sesión celebrada el día veintiséis de junio de dos mil trece (Acta 06/13):

1. Ha procedido a la revisión del proyecto titulado:
 - Código de CEI: 2013PI/143
 - Presentado por D. Fernando de la Portilla de Juan
 - Titulado: "Estudio unicéntrico, aleatorizado, doble ciego de dos grupos paralelos y controlado con adhesivo de fibrina (tissucol) para evaluar la eficacia del plasma rico en factores de crecimiento (prgf) para el sellado de las fistula anales de origen criptoglandular tras un periodo de 24 semanas"
2. Tras su valoración procede a emitir **INFORME FAVORABLE** del mismo.

Y para que conste y surta los efectos oportunos se expide la presente certificación en Sevilla, a nueve de agosto de dos mil trece



Fdo.: Antonio Hevia Alonso
Vicepresidente

Hospital Universitario VIRGEN DEL ROCÍO
AVDA. MANUEL SILVEI, S/N - 41013 - SEVILLA

Índice

Abreviaturas.....	9
Anexos.....	13
1. Introducción.....	27
1.1 Fístula perianal criptoglandular.....	27
1.1.1 Historia.....	27
1.1.2 Recuerdo anatómico del canal anal.....	28
1.1.3 Epidemiología de las fístulas anales de origen criptoglandular.....	31
1.1.4 Etiología y patogenia de la fístula criptoglandular.....	32
1.1.5 Caracterización de las fístulas perianales criptoglandulares.....	34
1.1.6 Clasificación de las fístulas perianales criptoglandulares.....	35
1.1.7 Diagnóstico.....	39
1.1.7.1 Historia clínica.....	39
1.1.7.2 Exploración física.....	40
1.1.7.3 Exploraciones complementarias.....	41
1.1.8 Tratamiento.....	45
1.1.8.1 Generalidades.....	45
1.1.8.2 Tipos de cirugía.....	47
1.1.8.3 Opciones disponibles para la cirugía definitiva.....	48
1.1.8.3.1 Fistulotomía.....	48
1.1.8.3.2 Fistulectomía.....	50
1.1.8.3.3 Fistulotomía o fistulectomía asociada a esfinteroplastia primaria.....	50
1.1.8.3.4 Sedal cortante.....	51
1.1.8.3.5 Colgajo de avance.....	52
1.1.8.3.6 Ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso (LIFT).....	54
1.1.8.3.7 Colocación de plug en el trayecto fistuloso.....	55
1.1.8.3.8 Uso de sellantes biológicos.....	57
1.1.8.3.9 Células madre.....	58
1.1.8.3.10 Otras nuevas opciones terapéuticas que pretenden sumarse al arsenal terapéutico.....	61
1.1.8.3.11 Consideraciones finales en cuanto al tratamiento de la fístula.....	63
1.2 Tratamiento de la fístula perianal compleja con sellante de fibrina.....	64
1.3 Plasma rico en factores de crecimiento.....	69
1.3.1 Concepto.....	69
1.3.2 Contexto histórico.....	69
1.3.3 Mecanismos de reparación y regeneración tisular.....	71
1.3.4 Papel de los factores de crecimiento derivados de plaquetas en la reparación tisular.....	73
1.3.5 Obtención del plasma rico en factores de crecimiento.....	77

1.3.6	Componentes del plasma rico en factores de crecimiento.....	80
1.3.7	Modulación genética de los factores de crecimiento.....	81
1.3.8	Usos clínicos del plasma rico en factores de crecimiento.....	81
1.3.8.1	Área dental e implantología oral.....	82
1.3.8.2	Medicina deportiva ortopédica.....	83
1.3.8.3	Úlceras crónicas.....	85
1.3.8.4	Regeneración facial.....	86
1.3.8.5	Cicatrización úlcera gástrica.....	86
1.3.8.6	Síndrome de ojo seco.....	86
1.3.8.7	Cirugía cardíaca.....	87
1.3.8.8	Reparación nerviosa periférica.....	87
1.3.8.9	Alopecia.....	88
1.3.8.10	Evidencia sobre los usos clínicos de los PRGF.....	88
1.3.9	Uso del PRGF en el tratamiento de le enfermedad fistulosa criptoglandular.....	92
2.	Hipótesis y objetivos del estudio.....	98
2.1	Hipótesis.....	98
2.2	Objetivos.....	99
2.2.1	Objetivo primario.....	99
2.2.2	Objetivo secundario.....	100
3.	Material y métodos.....	101
3.1	Diseño del estudio.....	101
3.2	Población en estudio.....	101
3.3	Selección de pacientes y reclutamiento.....	102
3.3.1	Criterios de inclusión.....	102
3.3.2	Criterios de exclusión.....	102
3.3.3	Reclutamiento.....	103
3.3.4	Diagrama de flujo.....	105
3.4	Duración y seguimiento.....	107
3.5	Fases del desarrollo del estudio.....	107
3.6	Interrupción o abandono del tratamiento.....	108
3.7	Procedimiento de aleatorización y enmascaramiento.....	109
3.8	Descripción del tratamiento.....	110
3.8.1	Producto de investigación.....	110
3.8.2	Producto control.....	110
3.8.3	Acondicionamiento, etiquetaje y conservación.....	111
3.8.3.1	Acondicionamiento, etiquetaje y conservación del PRGF.....	111
3.8.3.2	Acondicionamiento, etiquetaje y conservación de la fibrina.....	111
3.8.4	Procedimiento de tratamiento.....	111
3.8.4.1	Grupo experimental.....	111
3.8.4.1.1	Preparación preoperatoria.....	111
3.8.4.1.2	Extracción del PRGF.....	112

3.8.4.1.3	Aplicación intraoperatoria. Procedimiento quirúrgico.....	117
3.8.4.1.4	Protocolo postoperatorio.....	119
3.8.4.2	Grupo control.....	120
3.8.4.2.1	Preparación preoperatoria.....	120
3.8.4.2.2	Extracción de sangre.....	120
3.8.4.2.3	Preparación de Tissucol® y aplicación intraoperatoria.....	121
3.8.4.2.4	Protocolo postoperatorio.....	122
3.8.5	Aplicación del tratamiento. Guía orientativa para aplicar el PRGF.....	123
3.8.6	Cumplimiento del tratamiento.....	124
3.8.7	Terapia concomitante.....	125
3.8.8	Garantías de seguridad, eficacia y farmacovigilancia.....	125
3.9	Seguimiento y calendario de visitas.....	126
3.10	Acontecimientos adversos.....	129
3.10.1	Aspectos generales.....	129
3.10.2	Instrucciones de notificación.....	130
3.10.3	Reacciones adversas.....	131
3.10.4	Registro de embarazo.....	134
3.11	Gestión de datos.....	135
3.12	Aspectos éticos.....	136
3.12.1.1	Normas generales y particulares para los investigadores.....	136
3.12.1.2	Cumplimiento del protocolo y sus modificaciones.....	136
3.12.1.3	Consentimiento informado.....	137
3.12.1.4	Dispositivos de seguridad y confidencialidad.....	137
3.13	Análisis de datos.....	138
3.13.1	Variables del estudio.....	138
3.13.1.1	Variables independientes.....	138
3.13.1.2	Variables dependientes.....	139
3.13.2	Grupos de datos analizados.....	141
3.13.3	Tratamiento de datos y análisis estadísticos.....	142
4.	Resultados.....	145
4.1	Datos basales.....	148
4.1.1	Dato demográficos.....	148
4.1.2	Datos de la fístula y sintomatología.....	150
4.1.2.1	Datos de la fístula y sintomatología en la población IT.....	150
4.1.2.2	Datos de la fístula y sintomatología en las poblaciones de análisis ITm y PP.....	155
4.1.3	Escala analógica del dolor, test de Wexner y test de calidad de vida.....	157
4.2	Datos sobre la intervención.....	161
4.3	Cumplimiento en el seguimiento.....	163

4.4	Registro de medicación concomitantes e intervenciones concomitantes.....	164
4.4.1	Registro de medicación concomitante.....	164
4.4.2	Registro de intervenciones concomitantes.....	168
4.5	Análisis de la eficacia.....	168
4.5.1	Resultados en curación.....	168
4.5.2	Resultados en dolor, continencia y calidad de vida.....	175
4.5.3	Resultados ecográficos.....	182
4.5.4	Análisis univariante.....	183
4.6	Análisis de seguridad.....	188
4.6.1	Análisis descriptivo.....	188
4.6.1.1	Acontecimientos adversos graves.....	189
4.6.1.2	Acontecimientos adversos moderados.....	190
4.6.1.3	Acontecimientos adversos leves.....	193
4.6.1.4	Descripción de los AA según código MedDRA (Versión 16.0).....	194
4.6.2	Análisis comparativo.....	199
5.	Discusión.....	200
5.1	Análisis crítico de la metodología del estudio.....	201
5.2	Homogeneidad de la muestra.....	203
5.3	Factibilidad de la técnica.....	204
5.4	Eficacia del tratamiento.....	204
5.5	Variables relacionadas con la curación.....	208
5.5.1	Datos demográficos y su relación con la curación.....	208
5.5.2	Datos de la fístula y su relación con la curación.....	209
5.5.3	Dolor y su relación con la curación.....	210
5.5.4	Expulsión del tapón y su relación con la curación.....	210
5.5.5	Otros factores y su relación con la curación.....	210
5.6	Seguridad del tratamiento.....	211
5.7	Aplicación de los resultados.....	212
6.	Conclusiones.....	214
	Bibliografía.....	216

1. Introducción

1.1 Fístula perianal criptoglandular

1.1.1 Historia

La enfermedad fistulosa perianal es una de las patologías anorrectales más comunes y su historia es conocida desde tiempos inveterados. Ya el mismo Hipócrates, en su Corpus Hippocraticum¹, nos habla de esta patología e incluso recoge el empleo de sedales o la puesta a plano como tratamiento de la misma. Del mismo modo, describe algunos instrumentos para su tratamiento.

John Arderne², en el siglo XIV publica un monográfico que describe terapias similares a las utilizadas en la actualidad. A finales del siglo XVII Félix de Tassy³, intervino con éxito al rey Luis XIV de Francia. Como se trataba de la primera vez que practicaba la intervención no dudó en realizar ensayos previos en la gente de la Corte antes de practicar la intervención en el monarca. Cuenta la historia que la cirugía fue todo un éxito y tras uno meses de recuperación, el rey sol apareció de nuevo en su caballo y este hecho fue motivo de alegría para todo el pueblo. Un músico de la corte, Jean Baptiste Lully, francés de origen italiano, decidió componer un himno para tan memorable momento, “Grand Dieu sauve le Roi” (Gran Dios salve al Rey), canción que más tarde llegaría a convertirse en el himno de la monarquía hasta la revolución francesa. En 1714, Georg Friedrich Händel estaba de visita en Francia donde escucha este pegadizo hinno y tras hacer varios arreglos, años más tarde se la ofreció a Jorge I como propia y terminó por convertirse en “God save the Queen” o “God save the King”, el actual himno británico.

Como una enfermedad de reyes, el escritor inglés William

Shakespeare, ha inmortalizado la fístula anorrectal con el uso de la misma como trama de una comedia isabelina en su obra del siglo XVII “All’s well that ends well” haciendo referencia al posible antecedente histórico de dicha enfermedad en los reyes Carlos de Francia y Enrique de Inglaterra⁴.

Sin embargo, y a pesar de esta interesante anécdota, no será hasta el siglo XIX, cuando se inicie el verdadero camino hacia un abordaje científico de la enfermedad fistulosa perianal. En 1835, Frederick Salmon⁵ funda un hospital de caridad en Londres denominado “The Infirmary for the Relief of the Poor afflicted with Fistula and other Diseases of the Rectum”. Este hospital sería el germen del “St Mark’s Hospital for fistula and other Diseases of the Rectum”, creado posteriormente en 1854 y el cual, marcaría el origen de la estandarización de la cirugía coloproctológica en Europa y el mundo.

1.1.2 Recuerdo anatómico del canal anal

El canal anal es una continuación del recto inferior en dirección oblicua hacia abajo y hacia atrás formando con el recto un ángulo posterior de 80°. En estado de reposo, debido a la contracción tónica de los esfínteres, se encuentra colapsado. Se relaciona en su región posterior con el coxis y en su región anterior con el periné urogenital^{6,7}.

Podemos diferenciar un canal anal anatómico y otro quirúrgico descrito por Golinger⁶, ya que le da una especial importancia debido a las numerosas patologías que pueden asentarse a ese nivel. El canal anal anatómico se extiende desde la línea pectínea o línea de Morgagni hasta el margen anal donde la piel pierde bruscamente sus pelos y glándulas

sebáceas alrededor del orificio anal, y mide aproximadamente 3 cm. El conducto anal quirúrgico se extiende superiormente al anatómico situándose desde el borde del anillo anorrectal, región donde se produce la unión de la musculatura puborectal con las fibras del esfínter externo, hasta el margen anal. Su longitud media en el varón es de 4'5 cm, mientras que en la mujer es de 4 cm.

Podemos describir la musculatura del canal anal como un área formada por dos cilindros, uno dentro del otro. El cilindro interno, denominado esfínter anal interno (EAI), es la continuación de las fibras musculares lisas de la capa muscular del intestino; el cilindro externo o esfínter anal externo (EAE) es un conjunto de estructuras musculares circulares de fibra estriada que en su parte superior se unen mediante una estructura fibrosa circular al suelo de la pelvis (musculatura puborectal) formando el anillo anorrectal como describíamos anteriormente. Estas dos estructuras anatómicas nos permiten describir dos espacios: el espacio submucoso y el interesfinteriano. En el espacio submucoso, se encuentra el ligamento suspensorio de la mucosa o ligamento de Parks que une las fibras del EAI a la mucosa; en el espacio interesfinteriano se encuentran las fibras del músculo longitudinal del tubo digestivo que en su extremo inferior se fijan a la piel dando lugar al músculo corrugador del ano. Externamente al EAE y por debajo del músculo elevador se describe otro espacio conformado por tejido graso denominado espacio isquiorrectal o isquioanal o pelvirrectal inferior. Por último, por encima del músculo elevador del ano y por fuera del recto se sitúa el espacio supraelevador o pelvirrectal superior⁸. El espacio perianal abarca un rango de piel de hasta 5 cm desde el margen anal. Se extiende desde la hojilla facial que se desprende de las fibras del músculo longitudinal en el espacio

interesfinteriano hacia arriba hasta llegar al punto en el que el ligamento de Parks se inserta en la línea pectínea.

Desde el punto de vista histológico, se pueden identificar distintos epitelios revistiendo el canal anal. En la mitad del canal anal, a unos 2 cm del margen anal, se encuentra línea pectínea o línea dentada, vestigio de la membrana cloacal. Su denominación de línea dentada viene dada por su forma de dientes de sierra que se produce por las válvulas a dicho nivel. Esta línea permite dividir la porción mucosa del canal anal de la porción cutánea. Por encima de ella, la mucosa rectal se pliega dando lugar a las columnas de Morgagni. Es en la base de estas columnas y entre éstas, donde se encuentran las criptas anales. Por debajo de esta línea, el canal anal se encuentra cubierto de tejido estratificado modificado, con escasa queratina y pigmento melánico, sin pelos, sin glándulas sebáceas ni sudoríparas.

En cuanto a las glándulas anales, es Parks⁹ quien destaca su importancia en la etiopatogenia de las infecciones anorrectales y las describe en profundidad. Se encuentran en un número de 4 a 10, en la región situada por encima de la línea pectínea. Están revestidas por un epitelio columnar estratificado y se abren en su base a una cripta anal; a veces dos glándulas convergen en una misma cripta y hasta la mitad de las criptas pueden estar no conectadas a una glándula. Su localización habitual es submucosa, pero hasta dos tercios de las mismas alcanzan el EAI. Excepcionalmente llegan hasta el plano interesfinteriano. La importancia de éstas estructuras radica en que proporcionan una vía de infección desde el canal anal hasta la submucosa y el espacio interesfinteriano pudiendo dar lugar a la formación de abscesos y fístulas perianales¹⁰.

1.1.3 Epidemiología de las fístulas anales de origen criptoglandular

La prevalencia real de las fístulas anales criptoglandulares es desconocida, como ocurre con la mayoría de la patología anorrectal, ya que se estima que un gran número de pacientes sufre esta patología y no acude a un especialista para ser valorado. Además, la gran mayoría de estudios se refieren a la experiencia de un autor en un solo centro, por lo que resulta difícil aproximarse a una estimación real de la prevalencia de la misma¹¹⁻¹⁷. Hasta un 30-70% de los pacientes que presentan un absceso perianal van a presentar una fístula perianal concomitante. En los casos en los que no aparecen de forma concomitante, hasta el 26-38% de los pacientes que presentan un absceso perianal van a evolucionar a la formación de una fístula perianal^{11-13,18}. Esta patología puede aparecer a cualquier edad pero presenta un pico de incidencia entre los 20 y 40 años.¹⁴⁻¹⁶ y ocurre más frecuentemente en el varón^{10,17}.

Se han realizado varios estudios que intentan determinar cuales son los factores que favorecen el desarrollo de fístula anal tras un absceso.

En un análisis retrospectivo¹⁸ de una cohorte de 148 pacientes obtuvieron como factores de riesgo: la edad menor de 40 años (con un 2.3 veces más riesgo) y los pacientes no diabéticos (2.7 veces). El sexo, el tabaquismo, la utilización de antibióticos y el HIV no mostraron relevancia para ser considerados factores de riesgo. Sin embargo, estos datos son contradictorios ya que otros estudios más actuales, como el de Wang¹⁹, señala como factores de riesgo un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m², la alta ingesta diaria de sal, antecedentes de diabetes o hiperlipidemia, la cirugía anorrectal, el consumo de alcohol y tabaco, el

estilo de vida sedentario, el consumo de alimentos picantes o grasos, escasa actividad deportiva y la dificultad para la defecación.

En otro estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico²⁰ se planteó el papel de los antibióticos post-drenaje como profilaxis de la fístula perianal, concluyendo que el uso de antibióticos no disminuye el riesgo de desarrollar una fístula perianal.

1.1.4 Etiología y patogenia de la fístula criptoglandular

La teoría más aceptada en cuanto a la patogenia del absceso y la fístula perianal es la teoría criptoglandular de Parks. Parks fue un cirujano londinés con particular interés en la enfermedad fistulosa perianal. Ya en 1962, su ferviente interés por averiguar la teoría de la formación de fístulas perianales le llevó a escribir que “la infección penetra en la pared del canal anal a través de una fisura u otra herida, y el trayecto infectado una vez establecido, es mantenido por el contenido fecal que entra en contacto con la abertura interna”²¹. Esta primera teoría parecía no ser apoyada por las observaciones posteriores en pacientes intervenidos de hemorroides, ya que éstos, a pesar de presentar una disrupción en la mucosa del canal anal, no presentaban fístula perianal.

Basado en las teorías de los anatomistas franceses Hermann y Desfosses²² (primeros en describir las glándulas anales) y de los investigadores Kratzer y Dockery²³, Parks realiza un examen histopatológico de 44 especímenes de recto y observa que “las glándulas anales (o conductos) aparecen en la zona de transición (células escamosas que se extienden hasta la mitad del canal anal cambiando a epitelio

columnar) abriéndose a la base de las criptas anales". La histología de las glándulas anales es de considerable interés. El epitelio que las recubre es similar al epitelio de transición, un epitelio columnar estratificado dispuesto en forma de empalizada. Estas glándulas pueden penetrar en la zona de los esfínteres. La teoría de Parks dice que los microorganismos del tubo digestivo se introducen en las criptas anales iniciando un proceso de inflamación aguda. Si la inflamación se extiende por las fibras longitudinales se formará un absceso perianal y si la inflamación atraviesa los esfínteres, formará absceso isquiorectales. Del mismo modo, explica la formación de fístulas con la siguiente teoría: "Una vez que se ha formado un absceso crónico en este sitio, el material infectado continuará filtrando a través de cada trayecto al exterior. De hecho, una fístula en el ano es virtualmente un seno secundario a una glándula anal enferma, aunque la apertura de un minúsculo conducto en una cripta anal hace que técnicamente sea una fístula".

La teoría de Parks, nos da una visión lógica a cerca de la etiopatogenia de la fístula anal primaria. Hemos de mencionar que del mismo modo, existen fístulas anales secundarias que son las que se asocian a otras etiologías tales como la tuberculosis, actinomicosis, linfogranuloma venéreo, la enfermedad inflamatoria intestinal, el carcinoma, la enfermedad hematológica maligna y los cuerpos extraños. Del mismo modo pueden a parecer fístulas secundarias a iatrogenia en intervenciones de próstata o en episiotomías.

En los últimos años, el interés por obtener más datos a cerca de la fisiopatología de la fístula anal, ha conducido al estudio de los mediadores inflamatorios locales que participan en la enfermedad fistulosa. En un estudio publicado en 2016²⁴ por un grupo neozelandés, se analiza el tejido

fistuloso extraído durante la intervención quirúrgica de 27 pacientes con fístula perianal y realizan un análisis inmunohistoquímico para determinar el tipo de citoquinas que participan del tejido fistuloso. Encuentran que hasta el 93% de las fístulas expresan de forma abundante la citoquina IL-1 β (interleucina 1 β). Además, otras citoquinas están presentes en el tejido fistuloso: IL-8 (interleucina 8) en el 70% de las fístulas, IL-12p40 (interleucina 12p40) en el 33% y el TNF- α (Factor de necrosis tumoral α) en el 30% del tejido fistuloso analizado.

Por tanto, hoy día, casi 2400 años después de que Hipócrates hiciera su primera referencia a la fístula perianal, siguen existiendo dudas a cerca de la etiopatogenia de esta enfermedad y se siguen planteando nuevos estudios para intentar comprender mejor esta patología y así poder tratarla.

1.1.5 Caracterización de las fístulas perianales

Llegado este momento, resulta interesante especificar qué elementos componen una fístula perianal:

- Orificio fistuloso interno (OFI): Es el origen de la fístula, según la teoría de Parks anteriormente comentada. Coincide con la zona donde está situada la glándula infectada. Se encuentra habitualmente a nivel de la línea pectínea, aunque en ocasiones puede asentarse en el recto. En el caso de las fístulas secundarias a otros procesos, el OFI vendrá determinado según la patología que lo ocasiona y no tiene por que coincidir en una glándula anal.

- Orificio fistuloso externo (OFE): Es un orificio a nivel cutáneo por donde la fístula drena al exterior. Se forma en el lugar dónde se produjo el drenaje espontáneo del absceso o dónde el cirujano realizó la incisión. Una fístula perianal puede tener más de un orificio fistuloso externo. A través del OFE puede emitirse material seroso, serohemático, puede existir supuración o bien encontrarse un OFE por el que no se evidencia salida de ningún material.

- Trayecto fistuloso: Es el trayecto que comunica el OFI con el OFE. Pueden existir múltiples trayectos. Es importante diferenciar el trayecto principal de los trayectos secundarios. El trayecto principal es aquel que comunica el OFI con el OFE atravesando la musculatura esfinteriana externa. Los trayectos secundarios serán aquellos que tienen relación con el principal pero no atraviesan la musculatura y pueden tener o no orificios fistulosos externos. El trayecto principal es el que define el tipo de fístula.

1.1.6 Clasificación de las fístulas perianales criptoglandulares

La clasificación más conocida es la clasificación que establece Parks⁹, basada en la relación del trayecto fistuloso con los esfínteres y espacios perianales. De este modo, podemos describir los siguientes tipos de fístulas:

- **Fístulas anales interesfinterianas (FAIE):** Son las más comunes de todas representando más del 60% de los casos. En ellas, el trayecto fistuloso desciende entre ambos esfínteres hacia la piel perianal (Ilustración 1).

- **Fístulas anales transesfinterianas (FATE):** El trayecto fistuloso pasa a través del EAI y el EAE. Constituyen alrededor del 25% de las fistulas de margen de ano (Ilustración 2).
- **Fístulas anales extraesfinterianas (FAEE):** Representan menos del 5% y su trayecto se dirige por el espacio interesfinteriano hacia la región supraelevadora atravesando el músculo supraelevador y dirigiéndose a través de la fosa isquiorrectal hacia la piel (Ilustración 3).
- **Fístulas anales supraelevadoras (FASE):** Estas fístulas no se originan en una cripta, sino que el orificio interno tiene una ubicación más alta. Son consecuencia de un traumatismo, una enfermedad inflamatoria intestinal u otras causas de sepsis pelviana. Constituyen menos del 5% de todas las fistulas (Ilustración 4).

Otras clasificaciones recogen las **fístulas subcutáneas** como otro tipo de fístulas. Sin embargo, en este tipo de fístulas, el absceso originario se encuentra inicialmente en el espacio interesfinteriano, por lo que el trayecto fistuloso siempre involucra de algún modo al esfínter interno.

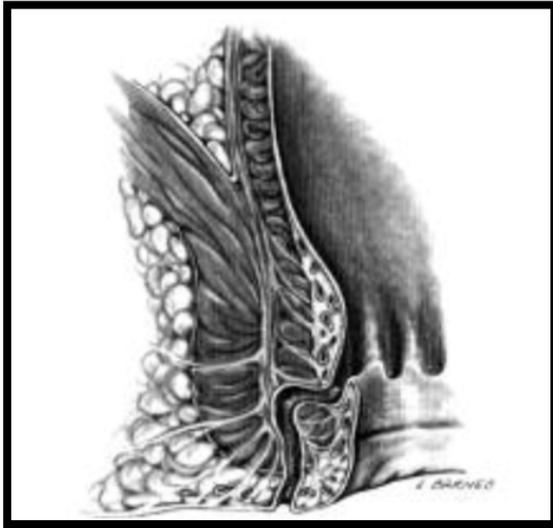


Ilustración 1 Fístula interesfinteriana.
Tomado y modificado de Corman.



Ilustración 2 Fístula supraesfinteriana.
Tomado y modificado de Corman.

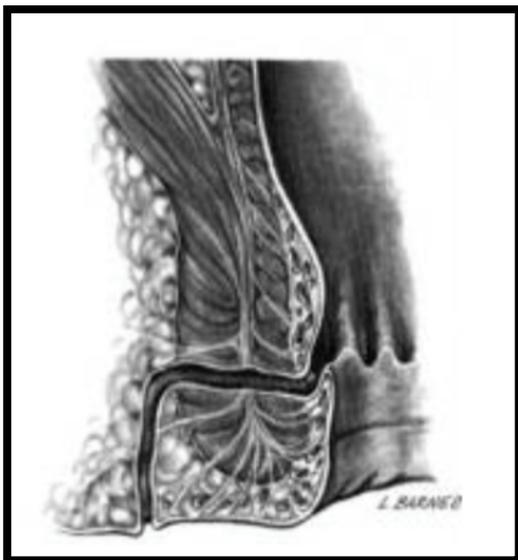


Ilustración 3 Fístula transesfinteriana.
Tomado y modificado de Corman.

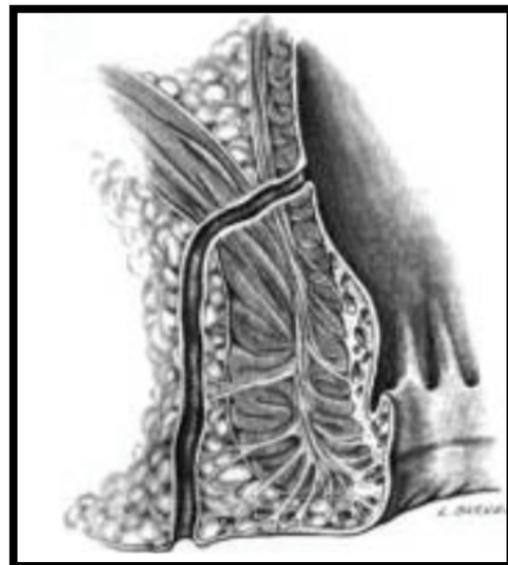


Ilustración 4 Fístula extraesfinteriana.
Tomado y modificado de Corman.

Otra forma de clasificación^{25,26} de las fístulas es en simples o complejas. En realidad el concepto de fístula compleja es algo subjetivo y depende de la experiencia de cirujano, los datos exploratorios y la disposición de pruebas complementarias. El 100% de las fístulas podrían

curarse si no tuviéramos en cuenta el daño esfinteriano que puede llevar al paciente a la incontinencia.

Las **fístulas simples** son aquellas que presentan un solo trayecto rectilíneo y bajo. Su solución quirúrgica es sencilla e implica una puesta a plano completa con escaso riesgo de incontinencia anal. Generalmente están representadas por las FAIE y las FATE bajas.

Las **fístulas complejas** son aquellas que no pueden englobarse en el concepto anterior e incluyen:

- FATE que incluyen más del 30% del EAE.
- FAEE.
- FASE.
- Fístulas en herradura.
- Fístulas en la región anterior en la mujer.
- Fístulas con trayectos secundarios y cavidades intermedias.
- Fístulas recidivadas.
- Fístulas sin OFI.
- Fístulas con varios OFIs u OFI situado por encima de la línea pectínea.
- Fístulas rectovaginales.
- Fístulas postradiación.
- Fístulas relacionadas con patología perianal maligna.
- Fístulas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente enfermedad de Crohn.
- Preexistencia de incontinencia fecal o diarrea crónica.

1.1.7 Diagnóstico

1.1.7.1 Historia clínica

Según las últimas guías de manejo de fístulas y abscesos perianales²⁷, la base del diagnóstico de la fístula perianal consiste en la realización de una buena historia clínica dirigiéndose hacia posibles síntomas y factores de riesgo, así como una exhaustiva exploración física (Grado de recomendación 1 nivel de evidencia C).

El paciente con una fístula perianal suele haber presentado previamente un absceso perianal y refiere salida de pus o de líquido seroso o serohemático a través del OFE. El paciente suele utilizar gasas o compresas para evitar el ensuciamiento de la ropa interior. También es motivo de consulta el absceso perianal de repetición y la alternancia entre ambas situaciones. Ante una supuración importante a través del orificio fistuloso el cirujano debe pensar en la coexistencia de un absceso o una cavidad anal⁸.

Del mismo modo, es importante recoger en la anamnesis los factores de riesgo que pueda presentar el paciente, los datos que nos hagan pensar en una fístula anal secundaria a alguna enfermedad, el tiempo de evolución de la clínica, si ha precisado o no cirugía anal previa, el grado de continencia (preferentemente con una valoración objetiva mediante escalas), la existencia de diarrea y aspectos relacionados con la calidad de vida.

1.1.7.2 Exploración física

La inspección anal es fundamental para la caracterización de la fístula. El OFE debe explorarse en primer lugar, analizando también orificios adicionales y los estigmas de intervenciones anteriores. Seguidamente se debe palpar la induración del tejido subcutáneo que desde el orificio externo se avanza hacia el ano. Esta maniobra es de utilidad no sólo para evaluar la dirección del trayecto, sino para localizar trayectos o induraciones adicionales. Además la inspección anal puede revelar un eritema superficial con fluctuación a la palpación en caso de un absceso asociado. Aunque en abscesos interesfinterianos o abscesos profundos la inspección anal puede no darnos información²⁸.

El tacto rectal es el siguiente paso a realizar en el diagnóstico con el objetivo de localizar el OFI o identificar alguna región abombada o fluctuante en el canal anal indicativo de un posible absceso. El OFI suele caracterizarse como un pequeño saliente o depresión situado a nivel de la línea pectínea siguiendo la regla de Goodsall (Ilustración 5). David Henry Goodsall²⁹, describe en el año 1900 el típico trayecto de las fístulas perineales. Establece que cuando el OFE se encuentra en el hemiano anterior, el OFI debe ubicarse en forma radial a éste, mientras que si se encuentra en el hemiano posterior, el OFI se ubica en la línea media posterior. Sin embargo, esta regla se cumple en casi la totalidad de fístulas criptoglandulares posteriores pero

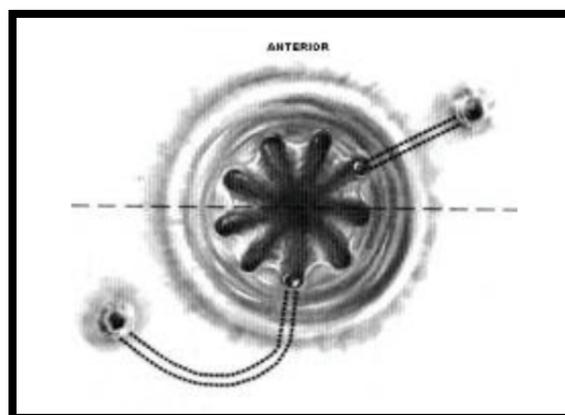


Ilustración 5 Regla de Goodsall. Tomado y modificado de Corman.

en las anteriores hasta un 50% de ellas, no responde a esta regla. En cualquier caso, la regla de Goodsall debe de tenerse en cuenta de forma orientativa a la hora de realizar la exploración.

Tanto la anoscopia como rectoscopia pueden ser de utilidad en la confirmación del OFI²⁵. Por medio de ellas, podemos identificar el OFI, podemos identificar la salida de material purulento e incluso canalizar la fístula con un estilete. Sin embargo, esta exploración es muy dolorosa por lo que por general, deberemos recurrir a una anestesia general o sedación para realizar una exploración adecuada.

La exploración bajo anestesia es habitualmente necesaria para realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades anorrectales como son la fisura, la trombosis hemorroidal, el sinus pilonidal, la hidrosadenitis, el cáncer anal y condiciones precancerosas, la enfermedad de Crohn e infecciones de transmisión sexual³⁰.

1.1.7.3 Exploraciones complementarias

Por lo general, las fístulas simples no van a precisar de exploraciones complementarias. Sin embargo, en las fístulas complejas, las exploraciones complementarias son fundamentales para realizar un diagnóstico correcto y poder orientar al paciente hacia el tratamiento más adecuado. Pero, ¿qué técnica es la más adecuada?

La **resonancia magnética nuclear** (RMN) es una prueba que puede aportarnos información muy exacta acerca de la fístula perianal^{31,32}, especialmente cuando se realiza con bobina endoanal³³. En un estudio de 54 pacientes con enfermedad de Crohn perianal donde se comparaban los hallazgos de la RMN con los hallazgos intraoperatorios, se comprobó que

la RMN fue capaz de identificar de forma precisa el 100% de los abscesos y un 82% de las fístulas³⁴.

A pesar de su buena sensibilidad, la RMN es una prueba cara y que no está disponible en todos los ámbitos. Otra de sus limitaciones es que requiere de un radiólogo experto en su interpretación, con conocimientos profundos de la anatomía del canal anal y que sepa plasmar en el informe los datos que son de interés para el cirujano. Su papel es de especial relevancia en trayectos extraesfinterianos y supraelevadores, donde la ecografía endoanal en ocasiones tiene un papel más limitado y donde la RMN puede aportar un papel crucial a la hora de planificar la ruta de drenaje^{25,35}.

La **ecografía endoanal** (EEA) nos va a permitir obtener una imagen a tiempo real y de alta resolución, alcanzando una distancia focal de hasta 6 cm en el perímetro del canal anal y del recto, con lo que permite el estudio de la gran mayoría de fístulas anorrectales^{36,37}. Puede aportar información sobre la localización del OFI, su trayecto, el tipo de fístulas, cavidades interpuestas, trayectos secundarios, relación de la fístula con el aparato esfinteriano y estado de los esfínteres. El recurso de instilar peróxido de hidrógeno a través del trayecto, nos permite localizar el trayecto de una forma más exacta y determinar donde se encuentre el OFI³⁸⁻⁴⁰.

Con las actuales **ecografías 3D**, se ha mejorado ostensiblemente la calidad de la imagen ya que podemos grabar y superponer todos los cortes de la exploración permitiendo un estudio posterior más detallado en varias proyecciones. De este modo, el tiempo de exploración es menor y menos molesto para el paciente y las imágenes pueden ser revisadas por varios cirujanos. Este análisis más profundo, nos va a permitir reconocer

de forma más exacta la relación de la fístula con los esfínteres^{41,42}. La EEA 3D se ha demostrado mejor que la 2D para la evaluación de la altura del trayecto en las fístulas transesfinterianas, aunque ambas técnicas presentan una buena concordancia con los hallazgos intraoperatorios⁴³⁻⁴⁵.

En varios estudios, se ha demostrado que la concordancia de la EEA (en 2D o 3D y con o sin utilización de peróxido de hidrógeno) respecto a los hallazgos operatorios es del 73-100%^{38,46-48}.

Se trata de una exploración simple, inocua e indolora. Puede utilizarse de forma factible en un entorno ambulatorio y del mismo modo puede utilizarse en quirófano con la finalidad de reducir la posibilidad de que existan trayectos no identificados durante la cirugía. Es una técnica comparable con el examen bajo anestesia general y tan sensible como la RMN en la detección de fístulas. Como contra, presenta una curva de aprendizaje mayor y requiere de experiencia ya que es explorador-dependiente. Cuando los trayectos fistulosos se localizan por encima del músculo puborrectal, se debe realizar una RMN adicional⁴⁹.

En un metaanálisis⁵⁰ que analiza la sensibilidad y la especificidad en la RNM y la EEA en el diagnóstico de fístulas anorrectales se concluye que la sensibilidad de ambas pruebas es la misma, en torno al 87% y la especificidad es de un 69% para la RNM y de un 43% para la EEA.

La **ecografía transperineal**, es otra técnica novedosa que se aplica en la actualidad en el diagnóstico de la patología anorrectal. Ha sido estudiada en pacientes con abscesos y fístulas anorrectales y fístulas rectovaginales⁵¹⁻⁵⁴. En un estudio⁵¹ que compara la EEA con la ecografía transperineal en la enfermedad de Crohn, que utiliza como *gold standard* la EEA, se concluye que la sensibilidad de la ecografía transperineal es del 85% con un valor predictivo positivo (VPP) del 86% para fístulas y un valor

similar que la EEA para abscesos.

La **fistulografía** ha sido reemplazada por la EEA y la RM. Presenta una buena concordancia con los hallazgos intraoperatorios, de un 89%⁵⁵. En un estudio reciente, la fistulografía presenta una capacidad de identificar trayectos fistulosos primarios, OFIs, trayectos secundarios y abscesos asociados de un 100%, 74%, 92% y 88% respectivamente⁴⁷. Sin embargo, hoy día su empleo es casi anecdótico, quedando relegada a aquellos casos en los que estas dos exploraciones no aporten datos de utilidad. Su utilidad podría persistir en las falsas fístulas anales, las enterocutáneas o por fistulización de una tumoración presacra, así como las fístulas en las que el orificio externo está muy alejado del ano.

La **tomografía computerizada (TC)** tiene un papel muy limitado en las fístulas perianales. En el absceso perianal, presenta una sensibilidad del 77% y 70% en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos respectivamente⁵⁶. Se ha utilizado con contraste a través del OFE, aunque no es superior a las pruebas anteriores complementando las indicaciones comentadas en la fistulografía²⁵.

Otras exploraciones como son el **enema opaco** o la **fibrocolonoscopia** pueden tener indicaciones en casos seleccionados.

Finalmente, en ocasiones, es necesaria la combinación de varias modalidades diagnósticas para el estudio de la fístula y es la forma de aportar una mayor precisión al diagnóstico. En un estudio de 2001⁵⁷, donde analizan a 34 pacientes con enfermedad de Crohn perianal, utilizan la EEA, la RMN y la exploración bajo anestesia consiguiéndose una exactitud diagnóstica del 91%, 87% y 91% para cada una de las pruebas. Sin embargo, los resultados al combinar dos pruebas son de una exactitud diagnóstica del 100%.

Una vez completado el estudio de una fístula perianal que se supone compleja, se deberían tener claros los siguientes datos: Porcentaje de longitud de esfínter afectado por el trayecto, número de trayectos, cavidades, abscesos y localización del OFI²⁵.

1.1.8 Tratamiento

1.1.8.1 Generalidades

En los últimos 25 años, se han planteado una gran cantidad de cambios técnicos para el tratamiento de la fístula perianal. Pese a ello, no se ha conseguido disminuir de forma importante la tasa de recidivas ni la preservación de la continencia, no existiendo actualmente una clara evidencia a favor de una u otra técnica⁵⁸.

El tratamiento curativo de la fístula perianal debe de responder a 3 principios básicos: eliminación del trayecto fistuloso, preservación de la continencia esfintérica y prevención de la recidiva^{59,60}.

Existen varios estudios que han intentado esclarecer cuales son los factores de riesgo que influyen en la recidiva fistulosa. Actualmente se conoce que las fístulas complejas⁶¹ (particularmente las FASE y las FAEE), la extensión en herradura, el número de intervenciones previas⁶⁰ y la imposibilidad de encontrar el OFI⁶⁰⁻⁶³, son factores de riesgo que influyen en la recidiva. Del mismo modo, se ha descrito la variabilidad del cirujano como factor que influye en los resultados en cuanto a recidivas. En un estudio publicado en 2010⁶¹, del grupo de pacientes intervenidos de fístulas de ano, el cirujano que operó al 55% de los pacientes tuvo un porcentaje de recidiva del 3'9% frente al resto de cirujanos que tuvieron

11'2% de recidivas fistulosas.

Por otro lado, son las alteraciones de la continencia anal tras la cirugía más que la recidiva fistulosa lo que preocupa al paciente cuando se enfrenta a la cirugía. El estudio publicado en 2010⁶⁴, se entrega un cuestionario con las distintas técnicas quirúrgicas a 74 pacientes mostrando la eficacia y el porcentaje de incontinencia asociado a cada procedimiento. El 74% de los pacientes eligen una técnica preservadora de esfínteres frente al 26% que eligieron la fistulotomía. Por tanto, concluyen que la mayoría de pacientes le da más importancia a la preservación de la función esfintérica que a la curación.

Marks y Ritchie⁶⁵ en 1977, ya se preocupan de este hecho y definieron cual es el porcentaje de incontinencia tras la cirugía de la fístula, encontrando un 25% de incontinencia a gases, 17% a heces líquidas, 3% a heces sólidas y hasta un 31% presentaban *soiling*. Otros estudios⁶⁶ informan que hasta el 14'9% de los pacientes con fístula perianal, presenta algún grado de incontinencia previo a la intervención, más del doble que en la población general; y hasta un 49'1%^{63,67}, pueden presentar incontinencia tras la cirugía. La verdad es que actualmente no existen cifras claras en cuanto a la tasa de incontinencia tras cirugía y las cifras varían en los distintos estudios⁶⁶⁻⁶⁹, debido a que es un problema que en ocasiones pasa desapercibido si no se entrevista al paciente para que lo especifique y debido a que habitualmente no se utilizan en consultas escalas numéricas que nos ayuden a medir el grado de continencia previo y posterior a la cirugía como la escala de Wexner⁷⁰ u otras escalas nuevas validadas como la escala de San Fernando⁷¹.

Sin duda, la incontinencia tras la cirugía de la fístulas es un problema en ocasiones infradiagnosticado e infratratado. Pero, ¿cuáles

son los factores de riesgo que predisponen al paciente al desarrollo de incontinencia?. Al parecer, son el sexo femenino, la edad avanzada, la paridad, el número de cirugía anorrectales previas, los trayectos anteriores, los OFIs altos y los trayectos verticalizados^{60,67,72,73}, la incontinencia previa y la hipotonía esfinteriana^{61,72}. Hasta se ha descrito una puntuación para decidir si el paciente es susceptible de ser tratado o no por medio de una fistulotomía, es decir, si el paciente presenta una fístula simple, valorando sus factores de riesgo de incontinencia, que incluye entre otros el tipo de fístula, la función esfinteriana y el hábito evacuatorio⁷⁴.

Las asociaciones de cirujanos colorrectales recomiendan que en los casos en que deba cortarse más de un 30% del EAE, se realice con cautela y por un cirujano experimentado^{75,76}.

1.1.8.2 Tipos de cirugía

Según el escenario clínico que nos encontremos se pueden plantear distintos tipos de cirugías:

1. **Absceso perianal con hallazgo de fístula perianal en el momento del drenaje del absceso:** Una revisión de la Cochrane de 2010⁷⁷, concluye que la evidencia publicada muestra que la cirugía de la fístula en el momento del drenaje del absceso reduce significativamente la recidiva o la persistencia del absceso/fístula o la necesidad de nuevas cirugías. No existe incremento estadísticamente significativo de la incontinencia tras la cirugía de la fístula con el desbridamiento del absceso. Por tanto, en pacientes

seleccionados con fístulas simples y con personal entrenado, estaría recomendado el tratamiento de la fístula en el mismo tiempo en el que se drena el absceso.

2. **Cirugía intermedia:** Se utiliza para preparar el terreno para la intervención quirúrgica definitiva. Está indicada para eliminar la infección latente ante la presencia de colecciones o abscesos concomitantes a la fístula. Consiste en desbridamientos, puestas a plano y por lo general, colocación de un sedal de drenaje que marca el orificio interno y el trayecto principal. Tras un período razonable, entre 2 y 3 meses, se valora la realización de la cirugía definitiva con una nueva exploración física y una EEA. Si existen nuevas colecciones interpuestas o las mismas colecciones se mantienen, habrá que plantear incluso una nueva cirugía intermedia²⁵.
3. **Cirugía definitiva:** Una vez se ha comprobado la erradicación de infección activa, se efectúa la cirugía definitiva. Esta cirugía variará en función de si nos encontramos ante una fístula simple o compleja y dependerá fundamentalmente de la cantidad de esfínter afecto. En el próximo apartado se discuten las técnicas actualmente disponibles para el tratamiento de la fístula.

1.1.8.3 Opciones disponibles para la cirugía definitiva

1.1.8.3.1 Fistulotomía

La **fistulotomía** consiste en la puesta a plano de todo el trayecto fistuloso con sección de la musculatura esfinteriana externa e interna que

se encuentre por debajo del mismo desde el OFE hasta el OFI.

Las evidencias existentes en la actualidad, hacen recomendable el uso de fistulotomía en aquellos pacientes con fístula anal simple y una función esfinteriana normal (Grado de recomendación fuerte con nivel de evidencia 1B)²⁷.

La fistulotomía es una buena alternativa en estos pacientes ya que presenta unos resultados de curación de hasta un 90%^{60,78,79}. Los fallos descritos para esta técnica suelen estar asociados a fístulas complejas, fallo en la identificación del OFI o las asociadas a enfermedad de Crohn^{79,80}. Un reciente estudio prospectivo multicéntrico, revela que cuando la fistulotomía es utilizada en pacientes seleccionados, el riesgo de incontinencia es mínimo o nulo^{78,79}. Sin embargo, existen otros estudios clásicos que sitúan las tasas de incontinencia tras fistulotomía entre un 18% y un 50% cuando se incluye el ensuciamiento^{60,68,81-83}. Los estudios funcionales⁸⁴ de estos pacientes antes y después de la fistulotomía han demostrado que cualquier sección del esfínter anal conlleva una disminución del tono basal y del tono máximo de contracción, que puede asociarse a cambios en la continencia hasta en un 50% de los pacientes. En un estudio multicéntrico retrospectivo de 2014⁸⁵ en el que se incluyen 537 pacientes con “fístulas perianales bajas” (que involucran menos de un tercio del complejo esfinteriano) sometidos a fistulotomía, informan de hasta un 28% de pacientes con incontinencia anal postoperatoria. En otro estudio publicado recientemente⁸⁶, se señala a la fistulotomía como el factor de riesgo más fuerte de incontinencia fecal, señalando la complejidad de la fístula en relación con la severidad de la incontinencia y con una influencia importante en la calidad de vida del paciente.

Parece que estas variaciones en los resultados puedan deberse a

diferencias en la selección de los pacientes, la definición de incontinencia y variabilidad en el seguimiento. Por tanto, ante un paciente con fístula anal y riesgo de incontinencia (mencionados anteriormente), nos encontraremos ante una fístula anal compleja en la que no se recomienda el tratamiento mediante fistulotomía.

1.1.8.3.2 Fistulectomía

La **fistulectomía** es la resección de todo el trayecto fistuloso con sección de la musculatura esfinteriana externa e interna que se encuentre por debajo del mismo desde el OFE hasta el OFI.

La fistulectomía se asocia con tiempos de cicatrización más largos, defectos más grandes y un mayor riesgo de incontinencia. Sin embargo, no logra reducir la tasa de recidiva en comparación con la fistulotomía por lo que no se recomienda su uso⁸⁷⁻⁸⁹.

1.1.8.3.3 Fistulotomía o fistulectomía asociada a esfinteroplastia primaria

Se trata de realizar una de las dos técnicas anteriormente nombradas asociadas a una reparación primaria de los esfínteres. Existen pocos estudios de calidad acerca de esta técnica. En 2015, Ratto⁹⁰ realiza una revisión sistemática de la literatura en la que incluye 14 estudios con un total de 666 pacientes. Tras un seguimiento medio de 28'9 meses la tasa de éxito global fue del 93'2% con una tasa de empeoramiento de la continencia postoperatoria del 12'4%. Sin embargo, describe que la calidad de los estudios fue baja y con variaciones en la técnica quirúrgica.

Por tanto, serán necesarios nuevos estudios con un diseño apropiado para establecer conclusiones acerca de esta técnica.

1.1.8.3.4 Sedal cortante

Para el empleo de un sedal como tratamiento definitivo de la fístula y no como cirugía intermedia, es necesario definir el concepto de **sedal cortante**. Se trata de la colocación del sedal produciendo una tensión entre el mismo y el tejido que engloba y modificando esta tensión cada cierto tiempo para conseguir una sección progresiva de las fibras del esfínter con una fibrosis progresiva que en teoría limite el daño al aparato esfinteriano y por ende la continencia. El sedal cortante tampoco ha conseguido mejora en los resultados, ya que la tasa de incontinencia con el mismo es proporcional a la velocidad a la que se seccionan los esfínteres y sus tasas de recurrencias y tasas de incontinencia postoperatoria son similares a la de la fistulotomía^{76,91,92}, en torno a un 18%⁹³.

Hammond⁹⁴ et al., describe el concepto de “**snug seton**”. En este caso la sección se hace progresiva pero lenta con un setón de silicona ajustado y retraible. Describe que hasta en el 52% de los casos el sedal se cae espontáneamente en 6 meses, completándose en el resto de los casos con una fistulotomía. Con esto, refiere menores tasa de incontinencia postoperatoria.

En cuanto al **sedal laxo**, varios estudios han demostrado que tiene una baja tasa de curación por lo que no está recomendado su uso⁹⁵. También se han realizado estudios acerca de, si seccionar o no, el EAI al

colocar el sedal. Un metaanálisis⁹⁶ reciente ha mostrado que la preservación del mismo reduce la tasa de incontinencia postoperatoria.

1.1.8.3.5 Colgajo de avance endoanal

El **colgajo de avance endoanal** fue la primera técnica conservadora de esfínter. Fue descrita por Noble⁹⁷ a principios del siglo XX, con posteriores modificaciones^{98,99}. Se fundamenta en el desbridamiento del trayecto fistulosos o incluso fistulotomía del mismo, movilización de un colgajo bien vascularizado de mucosa, submucosa e incluso de parte del EAI para cubrir el OFI asociando o no cierre del trayecto fistuloso antes de cubrirlo. Su uso está recomendado para el tratamiento de las fístulas con un alto grado de recomendación y un nivel de evidencia 1B²⁷.

Es una buena técnica para tratar FASEs y FATEs altas o incluso bajas en pacientes con riesgo de incontinencia, pero puede ser técnicamente exigente en las fístulas recurrentes, con importante tejido cicatricial. En caso de dificultad técnica, puede efectuarse un colgajo anocutáneo desplazando proximalmente la piel perianal hacia el conducto anal, lo que ha obtenido discretamente peores resultados^{100,101}. Las series publicadas en cuanto a esta técnica no son homogéneas, muchas retrospectivas, algunas con sesgos de selección y aportaciones personales que limitan la interpretación de los resultados. Reportan una tasa de curación en torno al 66-87%¹⁰²⁻¹⁰⁷. La tasa de recidivas puede mejorar si se repite el procedimiento hasta un 90%¹⁰⁸. Los fallos asociados a un fracaso del tratamiento son el tabaquismo¹⁰⁹, la radiación previa, la enfermedad de Crohn, la proctitis, la fístula rectovaginal, la fístula asociada a un proceso maligno, la obesidad, el número de cirugías previas sobre la

fístula^{60,101,105,110-114}, el número de drenajes de abscesos previos y las FASEs¹⁰⁷. El uso asociado de un estoma de derivación no ha demostrado mejoría en los resultados pero puede ser considerado en casos individualizados^{105,110}.

Sin embargo, el colgajo de avance puede incluir fibras del EAI en el flap y por tanto, puede condicionar cierto grado de incontinencia. Se han informado de hasta un 35% de incontinencia asociada a este procedimiento con el consiguiente descenso en las presiones de reposo en la manometría postoperatoria^{106,115,116}. Esta incontinencia puede achacarse a la técnica en si, o bien, a la dilatación anal necesaria para realizar el procedimiento que muchas veces no es técnicamente fácil¹¹⁷.

No está resuelta la controversia sobre qué tipo de colgajo es mejor, el de espesor completo o el parcial^{106,118}. Se ha especulado con que el colgajo de espesor total lesionaría más la continencia¹¹⁹ y una serie mostró un 51% de incontinencia anal tras la cirugía con colgajo de espesor total frente a un 33% después de realizar el colgajo con sólo mucosa y submucosa (espesor parcial). Además, cierto grado de ectropión mucoso puede facilitar el manchado¹⁰⁶. En un metaanálisis publicado en 2017¹²⁰, se concluye los colgajos de espesor total ofrecen mejores resultados que los de espesor parcial y que todos los colgajos van a causar un cierto grado de incontinencia.

La observación de que todos los casos fallidos del **colgajo de avance**, habían fracasado únicamente a nivel del OFI, llevó a pensar en asociar algunas técnicas ya conocidas a este procedimiento. El uso del **sedal laxo** previo a la cirugía, que teóricamente reduciría la supuración y las cavidades, no aportó mejores resultados sino que aporta una tasa de curación del 63% frente al 67% cuando no se usa¹²¹.

Otros autores han sugerido la combinación del **colgajo de avance** con **fibrina**. En un estudio de series consecutivas¹²², se comparan los resultados entre el colgajo de avance y su combinación con la fibrina, encontrándose una tasa de recidivas del 13% y el 56% respectivamente. En otro estudio de Alabama¹²³ donde se aleatorizan en dos grupos a 58 pacientes, en el grupo en el que se realiza solo colgajo de avance se obtiene una recidiva del 20% mientras que en el grupo al que se añade fibrina la recidiva es del 46'5%. Por tanto, podemos concluir que la obliteración del trayecto con fibrina en el colgajo de avance no aporta resultados sino que los empeora.

1.1.8.3.6 Ligadura interesfinteriana del trayecto fistuloso (LIFT)

Una idea sugerida por Matos, Lunniss y Philips¹²⁴ para conservar el EAI que recientemente ha sido modificada¹²⁵. Consiste en realizar un abordaje del trayecto fistuloso a través del espacio interesfinteriano, una vez identificado se realiza la ligadura del mismo cercana al OFI y exéresis de la porción interesfintérica del trayecto¹²⁶. La publicación inicial reporta solo una recidiva, si bien, no se han mantenido estas tasas por otros autores reportándose una tasa de curación entre el 68-82'2%^{127,128}. Puede utilizarse un sedal previo a la intervención para promover la fibrosis del trayecto y facilitar el procedimiento pero esto no ha demostrado mejores resultados¹²⁹. Sin embargo en estos primeros estudios, no se han descrito incontinencias en el postoperatorio asociadas a este tratamiento^{125,127,128,130-132}.

Un metaanálisis¹²⁹ publicado en 2014 que analiza los resultados del LIFT clásico, concluye que la tasa de curación de este procedimiento

abarca de un 61% a un 94% en un seguimiento medio de 4 a 8 semanas y con muy escasas alteraciones de la continencia^{129,133-136}. En un estudio prospectivo multicéntrico publicado recientemente por Hall et al.⁷⁸, el procedimiento del LIFT tiene una tasa de curación del 79%. De 17 pacientes con fístula simple, a los 3 meses de seguimiento el 82% presentaban curación.

Se han descrito modificaciones de la técnica a la que se le asocia la colocación de una prótesis biológica para separar los cabos seccionados del trayecto¹³². Pese a que los resultados iniciales han sido buenos, hay que valorar el coste del material y tener en cuenta que su colocación requiere una mayor disección que puede dañar los esfínteres.

Los factores de riesgo asociados a recidiva con esta técnica son: la longitud del trayecto mayor a 3 cm, procedimientos previos sobre la fístula y la obesidad^{133,137}.

1.1.8.3.7 Colocación de Plug en el trayecto fistuloso

La bioprótesis anal en forma de plug es una matriz acelular de colágeno utilizada para cerrar el OFI y proveer al trayecto primario de un andamio para la regeneración tisular y el crecimiento, y de este modo, obliterar el trayecto fistuloso. Descrito por Johnson et al. en 2006¹³⁸, los datos iniciales demuestran una tasa de éxito del 70-100% en fístulas de trayecto bajo^{139,140}. Estudios más recientes realizados sobre fístulas complejas arrojan resultados menos prometedores con una tasa de éxito del plug de menos del 50%¹⁴¹⁻¹⁴⁶. De este modo, en una misma serie, la curación disminuyó desde un 80% a corto plazo hasta el 55% a los 6 meses¹⁴⁷. Garg et al.¹⁴⁸ en una revisión sistemática sobre el tratamiento de

fístulas complejas con plug hallaron un 35-87% de curaciones, y en recurrentes el 13-71%.

Las causas de fracaso temprano de la técnica suelen ser la sepsis perianal, o bien la migración del plug. También es frecuente el fracaso de la técnica en trayectos cortos, en la enfermedad de Cronh, en las fístulas rectovaginales, en las fístulas recurrentes o en los pacientes fumadores¹⁴⁹.

Sólo el 19% de casos fallidos debutan con caída del tapón o se relacionan con un error técnico por escasa fijación o excesiva tensión. Han presentado una alta tasa de reacciones adversas postoperatorias con un 4-29% de pacientes que presentan abscesos^{146,150}. No se han registrados alteraciones en la continencia postoperatorias.

Se han planteado algunos estudios comparativos entre el plug y el colgajo de avance^{142,151}, aunque existen solo dos prospectivos aleatorizados que los comparan. Ortiz et al.¹⁵² observaron un 80% de recurrencias en pacientes con plug frente al 12'5% tratados mediante colgajo de avance y suspenden prematuramente el estudio. Sin embargo van Koperen et al.¹⁵³, no encuentra diferencias ni en recurrencias ni en continencia postoperatoria ni en calidad de vida.

Otras matrices biosintéticas han sido utilizadas con resultados iniciales prometedores⁹⁰ 134, pero posteriores metaanálisis y estudios multicéntricos han demostrado una tasa de éxito menor del 50% al año de seguimiento^{132,154,155}.

Las guías actuales de recomendación para el tratamiento de la fístula anal consideran que el plug es un método relativamente inefectivo para el tratamiento de la fístula anal (leve grado de recomendación basado en un moderado grado de evidencia 2B)²⁷. Puede ser considerada como una opción, fundamentalmente en pacientes con fístulas complejas

de largo trayecto. Es esencial prestar atención a su fijación correcta y a la prevención de infecciones (con el uso de un sedal previo) para mejorar los resultados y debe realizarse por cirujanos experimentados^{148,149,156}.

1.1.8.3.8 Uso de sellantes biológicos

El sellante biológico actúa ocluyendo el trayecto fistuloso y estimula la migración, proliferación y activación de los fibroblastos y las células pluripotenciales endoteliales, sirviendo de matriz para el crecimiento celular e integración tisular¹⁵⁷.

Se han empleado varios tipos de sellantes como:

- Pegamento de fibrina (Tissucol®), mezcla de fibrinógeno con trombina¹⁵⁸⁻¹⁶⁹.
- Fibrina autóloga^{170,171}.
- Albúmina bovina con glutaraldehído (BioGlue®)¹⁷².
- Cianocrilatos (Glubran®)¹⁷³.

Como el resto de técnicas nombradas, los sellantes arrojaban unos resultados prometedores inicialmente que empeoraron con su seguimiento a largo plazo alcanzando una tasa de recidiva en torno al 70-100%^{158-164,170,172-176}. Sin embargo, su perfil de seguridad, les convierte en una opción muy razonable como tratamiento de primera línea en determinados casos. El tratamiento no altera la continencia y es muy bien tolerado. Su empleo se ha relacionado en ocasiones con sepsis perianal¹⁷⁷, por lo que parece importante eliminar el tejido de granulación, cerrar el OFI si es grande, y evitar la fragmentación del pegamento para evitar el atrapamiento bacteriano y de detritus¹⁷⁶.

Se sugirió que un trayecto largo favorecería la eficacia del sellado⁹⁶, pero otros autores observaron lo contrario¹⁶⁰, y algunos no hallan relación con ello ni con la localización del OFI¹⁷⁶.

El material sellante se reabsorbe en unos días por lo que puede ser insuficiente para su uso como matriz para reparación tisular. Esto puede explicar la alta tasa de recidiva en algunos casos.

No existen estudios comparativos entre uno u otro biomaterial. Actualmente no queda claro si la tasa de éxito se debe a la técnica empleada por cada cirujano, al uso de sedal previo, al uso de profilaxis antibiótica, al legrado previo del trayecto, al cierre del OFI asociado a la técnica o al propio tipo de biomaterial. Es por esta variabilidad que disponemos de resultados muy dispares que no terminan de aclarar el papel de estos materiales como sellantes en la enfermedad fistulosa criptoglandular.

Roig et al., en 2010¹⁷⁸ hace una reflexión interesante a cerca de los sellantes: “¿Queremos ver la botella medio llena? Curaremos algunos pacientes sin arriesgar, eso sí, consumiendo recursos económicos”. Quizás estén indicados si la función esfinteriana es mala o el riesgo quirúrgico elevado, pero los pacientes tienen que ser conocedores del resultado que se espera obtener.

1.1.8.3.9 Células madre

Las **células madre adultas** han llegado a muchas áreas de la medicina ofreciendo unos resultados prometedores.

Las **células madre** son aquellas dotadas de la capacidad de autorrenovación o autorreplicación y de originar células hijas comprometidas en determinadas rutas de desarrollo para que finalmente, por el proceso de diferenciación, se conviertan en tipos celulares especializados. Según su origen, podemos diferenciar dos tipos: células madre embrionarias y células madre adultas. Las **células madre embrionarias** se obtienen de la masa celular interna del embrión en estado de blastocisto, siendo capaces de general cualquier línea celular proveniente de las tres capas germinales embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo) confiriéndoles un gran potencial terapéutico. Las **células madre adultas**, las encontramos en tejidos adultos maduros y son capaces de renovarse y regenerar tejidos únicamente de la capa embrionaria de la que son originadas, aunque, en base al denominado fenómeno de plasticidad celular, pueden diferenciarse hacia poblaciones celulares diferentes a las de su origen embrionario, por lo que éstas también ofrecen un alto potencial terapéutico y son más fáciles de obtener. Éstas células pueden obtenerse principalmente de la médula ósea, de la sangre periférica y de zonas vascularizadas del tejido adiposo y confieren una serie de ventajas ante las células madre embrionarias, ya que al ser obtenidas del propio paciente, evitan el posible rechazo del sistema inmune en un injerto y además, al presentar una capacidad más reducida de proliferación y diferenciación, podría disminuir teóricamente el riesgo a la formación de tumores¹⁷⁹.

Su primera aplicación en el terreno de la proctología fue en una paciente con enfermedad de Crohn y una fístula rectovaginal refractaria. Se inyectaron las células madre cerca del OFI tras realizar el cierre del mismo y un colgajo de avance vaginal. El procedimiento no presentó

recidivas en tres meses de seguimiento¹⁸⁰. Tras esta primera experiencia García Olmo et al. diseña un ensayo clínico fase I con 4 pacientes con enfermedad de Crohn perianal a los que trata mediante inyección de células madre. Concluye que el tratamiento con células madre en fístulas complejas en enfermedad de Crohn es factible y seguro¹⁸¹. En otro estudio de fase II, 49 pacientes con fístula compleja fueron aleatorizados en dos grupos a los que se trató con fibrina asociada a células madre y con fibrina sola, encontrándose en el grupo de las células madre hasta 4 veces más curación¹⁸². Posteriormente se ha publicado un estudio multicéntrico randomizado doble ciego con 212 pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria a tratamiento. Se aleatorizan dos grupos y a uno se le inyecta células madre en el trayecto fistuloso (107 pacientes) frente al grupo control, al que se le administra placebo (suero salino), obteniendo resultados de 50% de curación en el grupo de células madre frente a un 34% en el grupo placebo. Concluyen que las células madre son un tratamiento efectivo y seguro para fístulas perianales en pacientes con enfermedad de Crohn que no responde a tratamiento convencional con biológicos¹⁸³. Varias revisiones posteriores han señalado a las células madre, como un tratamiento con resultados prometedores en pacientes con fístulas complejas por enfermedad de Crohn^{184,185}.

Existen menos publicaciones en el ámbito de la fístula criptoglandular. Borowski publica en 2012¹⁸⁶ una serie de 3 casos con buenos resultados a 2-3 años de seguimiento. Posteriormente, en 2015¹⁸⁷ el mismo autor reporta un grupo de 7 pacientes con fístula de origen criptoglandular en los que aplica tratamiento con células madre obteniendo una curación del 71% a los 6 meses con la recaída de un paciente a los 6 meses por sepsis perianal y manteniendo la tasa de

curación hasta 46 meses de seguimiento. En 2012 se publica un estudio fase III multicéntrico randomizado a un solo ciego en 200 pacientes en los que se trata a 3 grupos distintos de pacientes: un grupo sólo con células madre, otro grupo con células madre junto con sellante de fibrina y otro grupo solo con sellante de fibrina. Sus resultados en curación a 1 año de seguimiento fueron de 57'1%, 52'4% y 37'3% respectivamente. En un análisis de subgrupos se detectó que los resultados del centro pionero en la realización de la técnica fueron del 54'55%, 83'33% y 18'18%. Aunque los resultados entre grupos no obtuvieron diferencias significativas, se señala la terapia con fibrina y células madre como una técnica a considerar en el tratamiento de las fístulas de origen criptoglandular¹⁸⁸.

Estos resultados nos hacen pensar que las células madre pueden ser un tratamiento prometedor para las fístulas, incluso de origen criptoglandular, aunque necesitamos la aportación de mayores estudios para determinar su papel.

1.1.8.3.10 Otras nuevas opciones terapéuticas que pretenden sumarse al arsenal terapéutico

En un intento de conseguir aquel método que consiga un 100% de curaciones sin repercusiones en la funcionalidad de los esfínteres, continúan apareciendo nuevas terapias para el tratamiento de la fístula perianal.

El **método laser FiLaC™ (radial fibre Fistula laser Closing)** es un método también utilizado para el tratamiento de fístulas anales. Consiste en el sellado del trayecto cauterizando el trayecto de la fístula mediante la aplicación de pulsaciones de energía radial a través de la fibra. Es un

método nuevo, que como todos los mencionados hasta la fecha, ofrece unos resultados iniciales prometedores con tasas de curaciones del 63'5% para fístula criptoglandular y del 69'2% para enfermedad de Crohn y con resultados en el retratamiento del 85'5% y 92'3% respectivamente y con mínimas tasas de incontinencia¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

Se ha comercializado un dispositivo denominado **Video Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT)** (Karl Storz Endoskope) compuesto de un fistuloscopio rígido con un canal de trabajo y otro de irrigación. Mediante el fistuloscopio se identifica el trayecto fistuloso y tras esto se cierra el OFI vía endoanal con sutura y grapado empleando el dispositivo semicircular Contour® Transtar™ o una cortadora-grapadora lineal. Además se sella el grapado con cianocrilato. Descrito por primera vez por Meinero y Mori en 2011¹⁹², con unos resultados prometedores e curación de 87'1% al año de seguimiento en un total de 136 pacientes. Se han publicado posteriormente algunos estudios con algunas modificaciones en la técnica en adultos y niños con buenos resultados, con un dolor postoperatorio tolerable, sin alteración de la tasa de continencia, baja tasa de complicaciones y baja tasa de recidivas¹⁹³⁻¹⁹⁷.

Sin embargo, estos resultados de las nuevas técnicas prometedoras deben ser interpretados con cautela ya que sabemos que inicialmente todas las terapias publicadas hasta la fecha han presentado resultados excelentes con detrimento de los mismos al ser aplicado por otros grupos por lo que necesitamos más estudios comparativos y con un diseño de mayor calidad para establecer conclusiones veraces a cerca de estas novedosas técnicas.

1.1.8.3.11 Consideraciones finales en cuanto al tratamiento de la fístula

Recientemente en abril de 2017 un grupo francés ha publicado una serie histórica de 2.467 pacientes recogidos durante 28 años con su técnica clásica de la escuela francesa de Arnous que consiste en básicamente en la colocación de un sedal cortante. Sus resultados son excelentes con un 99'5% de curaciones completas una tasa de soiling de 2'8% y de incontinencia transitoria del 1'4%¹⁹⁸.

¿Significa esto que en la era de células madre, cirugía videoasistida y técnicas láser debemos hacer una mirada al pasado para encontrar la solución?

Probablemente, el amplio arsenal terapéutico del que hoy día se dispone para el tratamiento de la fístula no sea más que un reflejo de la incompetencia del cirujano para encontrar un tratamiento definitivo seguro y eficaz para la fístula perianal.

De este modo, pleno siglo XXI, en la era de la medicina basada en la evidencia, en los tiempos del desarrollo de nuevas terapias biológicas y en la era de la innovación, aún permanece vigente la frase que Lockhart-Mummery pronuncia en 1929: *“Probably more surgical reputations have been damaged by the unseccessful teatment of a fistula tan by excision of the rectum or gastroenterostomy”*¹⁹⁹.

Este hecho obliga al cirujano actual a comprometerse en la búsqueda de una terapia definitiva contra esta incómoda patología que afecta al hombre desde tiempos inmemoriales.

1.2 Tratamiento de fístula perianales complejas con sellante de fibrina

El pegamento de fibrina es un sellador de tejidos que utiliza la activación de la trombina para formar un coágulo de fibrina que sella físicamente el trayecto fistuloso. El coágulo se va degradando gradualmente por fibrinólisis mientras se inicia el proceso de cicatrización del tejido para sellar permanentemente el trayecto.

El sellante de fibrina más utilizado es el Tissucol®. Su mecanismo de acción corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea. La molécula de fibrinógeno humana es una glicoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas ($A\alpha$, $B\beta$, γ)₂ que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la trombina se transforma en fibrina (α , β , γ)₂ con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes por acción del factor XIII, previamente activado por la trombina, y en presencia de iones calcio.

La fibrina producida, se adhiere a los tejidos que resultan expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada, sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. El proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y



Ilustración 6 Lockhart-Mumery. Tomado y modificado de Wolrd J Gastroenterol.²⁹⁵

factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos. La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinólisis, entre otros factores, depende de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conectivo y después a formación de un tejido de cicatrización.

La técnica del uso de los sellantes de fibrina en fístulas perianales fue descrita a principios de los 80, en fístulas postoperatorias²⁰⁰. A partir de los 90 se comienzan a publicar los primeros estudios en fístulas perianales^{201,202}. Los resultados iniciales parecían prometedores, pero posteriormente otros trabajos rebajaron las expectativas ante este producto. Las tasas de curación comunicadas hasta el momento varía desde un 14% hasta el 85%^{158-162,167,169,203}. En un estudio prospectivo realizado por Lindsey et al.¹⁵⁹, el adhesivo de fibrina utilizado para el tratamiento de fístulas simples o complejas dio resultados en curación de 3 de 6 (50%) y 9 de 13 (69%). Por el contrario, en un reciente estudio prospectivo multicéntrico¹⁶⁵, solo 15 de 38 pacientes (39%) con FATE tratados con adhesivo de fibrina fueron curados a un seguimiento de un año.

Aunque no se ha conseguido identificar cual es el motivo por el que falla el sellado en el tratamiento de algunas fístulas, ha sido sugerido que la imposibilidad de erradicar el tejido de granulación del trayecto fistuloso puede tener consecuencias negativas sobre el sellado, por lo que se recomienda curetaje del trayecto fistulosos durante el acto operatorio. Otro factor asociado al fallo del tratamiento podría ser la presencia de tractos cortos o de cavidades interpuestas.

Esta variabilidad en los distintos estudios podría deberse a que la técnica no está estandarizada y esto nos hace que no podamos extraer conclusiones claras de estos estudios. Si bien, todos los estudios coinciden en señalar que con esta técnica no se produce incontinencia. Podemos observar un resumen de los principales estudios publicados sobre el uso de sellantes de fibrina en la tabla 1.

Autor	Número de casos	Material empleado	Seguimiento medio (meses)	Curación (%)	Incontinencia (%)
Venkatesh y Ramanujam, 1999¹⁷⁰	30	Fibrina autóloga	NE	60	0
Cintron et al., 2000¹⁵⁸	26	Fibrina autóloga	12	54	NE
Cintron et al., 2000¹⁵⁸	53	Tissucol®	12	64	NE
Patrlj et al., 2000¹⁷⁴	30	Tissel®	28	a - 74	0
Lindsey et al., 2002¹⁵⁹	13	Tissucol®	3	69	0
Sentovich et al., 2003¹⁶⁰	48	Tissucol®	22	69	0
Buchanan et al., 2003¹⁶¹	22	Tissucol®	14	14	0
Lounghnarath	22	Tissucol®	26	33	NE

et al., 2004 ¹⁶²					
Singer et al., 2005 ¹⁶³	75	Tissucol®	27	a - 25 b - 44 c - 35	0
Damin et al., 2009 ¹⁶⁴	30	Tissucol®	12	10	0
Altomare et al., 2011 ¹⁶⁵	39	Tissucol®	12	38'4	NE
Maralcan et al., 2006 ¹⁶⁶	36	Tissucol®	13	77'8	NE
Yeung et al., 2010 ¹⁶⁷	40	Tissucol®	5'2	S - 41'7 Cx - 28'6	NE
Adams et al., 2008 ²⁰³	36	Tissel®	6	55'6	NE
Tyler et al., 2007 ²⁰⁴	89	Tissucol®	NE	62	0
Witte et al., 2007 ¹⁶⁸	26	Tissucol®	7	S - 56% Cx - 54%	NE
Zmora et al., 2005 ²⁰²	60	Tissucol®	NE	a - 53	0
De paredes et al., 2010 ²⁰⁵	30	Tissucol®	11'7	50	NE

Tabla 1. Tomada y modificada de Roig JV, García-Armengol J en Cir Esp¹⁷⁸

NE: No especifica.

a: Sellante + antibiótico.

b: Sellante + cierre del OFI.

c: Sellante + antibiótico + cierre del OFI.

S: Fístulas perianales simples.

Cx: Fístulas perianales complejas

A pesar de no existir aún datos concluyentes sobre los sellantes de fibrina en el tratamiento de fístulas perianales, varias guías clínicas proponen su uso ya que se trata de un tratamiento que no origina daño en el complejo esfinteriano, puede repetirse en un segundo tratamiento y no imposibilita la realización de otras terapias más complejas tras la realización de la misma.

La American Society of Colon and Rectal Surgeon (ASCRS), en su guía de práctica clínica de 2005 sobre fístulas perianales⁷⁵, concluye que las fístulas perianales complejas pueden ser tratadas con desbridamiento y sellante de fibrina (Nivel de evidencias IV y grado de recomendación B). Años más tarde, en la última actualización de la guía en 2016²⁷, concluye que el sellante de fibrina es relativamente inefectivo en el tratamiento de fístulas perianales (Nivel de evidencia moderado y grado de recomendación débil 2B).

La Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI), en su guía clínica⁷⁶, concluye que las fístulas perianales simples y complejas pueden ser tratadas mediante desbridamiento y sellante de fibrina (Nivel de evidencias III, grado de recomendación B).

1.3 Plasma rico en factores de crecimiento

1.3.1 Concepto

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF – del inglés *Plasma Rich in Growth Factor*) es un hemoderivado autólogo con altas concentraciones plaquetarias, utilizado para dirigir y maximizar la reparación tisular de heridas.

1.3.2 Contexto histórico

La historia de las heridas es tan antigua como la historia de la humanidad. Desde la prehistoria, el ser humano ha tratado de curar sus heridas. Algunas de las terapias y métodos descritos, han perdurado durante siglos, especialmente los que tienen sus orígenes en la civilización egipcia, griega y romana.

Ya en el papiro de Edward-Smith podemos encontrar frases como esta *“que los bordes de las heridas sean exactamente aproximados, y que el vendaje sea tal que los mantenga de ese modo”*. En el papiro de Ebers se hace referencia al uso de elementos de metal incandescente para cohibir la hemorragia *“... cúralo con un cuchillo y luego quema con fuego para que no sangre demasiado”*.

La inquietud de la humanidad por conocer los mecanismos de la cicatrización e influir en ellos ha estado siempre presente desde tiempos remotos. Los esfuerzos por ampliar nuestro conocimiento en este sentido han hecho que en los últimos años hayamos sido capaces de profundizar

mucho más en comprender los mecanismos implicados en la cicatrización de las heridas.

Fueron los traumatólogos los que inician una línea de investigación en este sentido y mediante el uso de mallas de fibrina Gil-Albarova et al.²⁰⁶, plantean que en la cascada de coagulación se desencadenan reacciones en las que las células sanguíneas quedan atrapadas en dicha malla de fibrina. Entre estas células atrapadas se encuentran las plaquetas, que no solo tienen como función el taponamiento de los vasos sanguíneos sino también la de participar en la cicatrización ya que en su interior se almacenan proteínas que catalizan la misma. Éstas proteínas son los **factores de crecimiento** que producen señales peptídicas moleculares que cambian el comportamiento de las diferentes células que participan en el proceso de reparación tisular, mediando en el proceso biológico de migración, proliferación, diferenciación y metabolismo tisular²⁰⁷.

Basándose en estas descripciones, Tayapongsak et al.²⁰⁸, comienza a utilizar la fibrina autóloga en cirugía maxilofacial. En este sentido, utiliza la adaptación de la fibrina en el suero para vehicular el injerto. La fibrina se obtiene de añadir agentes anticoagulantes a la sangre extraída y tras la centrifugación de la misma. Tras la centrifugación, los elementos formes quedarán en el fondo del recipiente y el sobrenadante superior constituye el suero con fibrina. Las plaquetas, como elemento menos pesado, quedan en suspensión en el suero y embebidas en la fibrina. Esta combinación de plaquetas y fibrina obtuvo muy buenos resultados en la cirugía.

En 1998, Robert Marx²⁰⁹ acuña el término plasma rico en plaquetas (PRP), que perdurará en la literatura científica y describe el procedimiento para su obtención. Consiste en la centrifugación de la fibrina autóloga para decantar sus elementos formes utilizando para ello unos parámetros

determinados en la centrifugadora, quedando los hematíes, con mayor peso molecular, al fondo, sobre estos, las células blancas y encima, las plaquetas, constituyendo éstas los últimos elementos formes antes de la fibrina.

Hasta este momento de la descripción del método de Marx, no se había planteado el uso del PRP en cirugía reconstructiva ya que los métodos previos, basados en plasmaféresis o centrifugadoras específicas, requerían de complejas infraestructuras y/o mayor aporte sanguíneo por lo que su uso estaba más restringido.

1.3.3 Mecanismos de reparación y regeneración tisular

La agresión tisular tiene como resultado la modificación del tejido afecto, a lo que sigue una respuesta del organismo con intención de restituir este tejido afectado.

Tras una agresión tisular lo primero que ocurre es una respuesta defensiva general o inespecífica del organismo frente a la agresión. Una vez estos mecanismos defensivos han cumplido su misión y el agente tóxico ha sido neutralizado, el organismo ha de enfrentarse al proceso de reparación de los daños acontecidos. Posteriormente, se formará un coágulo en la zona de la lesión que aportará las proteínas precisas para formar un tejido fibroso y cicatricial. Este mecanismo se conoce como **repartición tisular**. Los daños causados por la agresión tisular pueden ser de tipo estructural o funcional. Así pues, después de la agresión puede resultar interesante o no la recuperación funcional de la masa tisular perdida o bien sólo necesitar una recuperación anatómica. En el primer

caso hablamos de **regeneración tisular**, mientras que en el segundo, en el cual lo que se produce es una proliferación de tejido conectivo con intención reparadora, hablamos de **cicatrización**.

En el coágulo sanguíneo que se forma en el tejido agredido existen componente estratégicos que participan en cualquiera de las dos respuestas tisulares a la agresión, la **reparación** o la **regeneración**.

Siempre ha intrigado a los investigadores quién y cómo se establece la señal de inicio y quién y cómo se establece la señal de fin del proceso, es decir, quién es el responsable de “conocer” la necesidad de la regeneración y “medir” el proceso para poder “detectar” el fin de la necesidad de regeneración. Los datos actuales parecen señalar a los **linfocitos T** como los elementos responsables del control de este proceso. Éstos, tras el estímulo inicial producido por la agresión tisular, producen una serie de linfoquinas que activan al macrófago, quien a su vez libera una serie de factores de crecimiento al medio extracelular. Entre ellos, destacan el TGF α (factor de crecimiento transformador alfa) y el EGF (factor de crecimiento epitelial). Estos factores de crecimiento inducen la producción de **matriz extracelular** mientras que ejercer su acción quimiotáctica, atrayendo determinados tipos celulares que son necesarios para el proceso regenerativo y que quedan atrapados en la malla de matriz celular participando en el proceso de regeneración. Entre las células atrapadas, las plaquetas, como se ha comentado anteriormente, no solo van a participar en el proceso de hemostasia sino que actuarán liberando factores de crecimiento que intervienen en el proceso de reparación de los tejidos²⁰⁷.

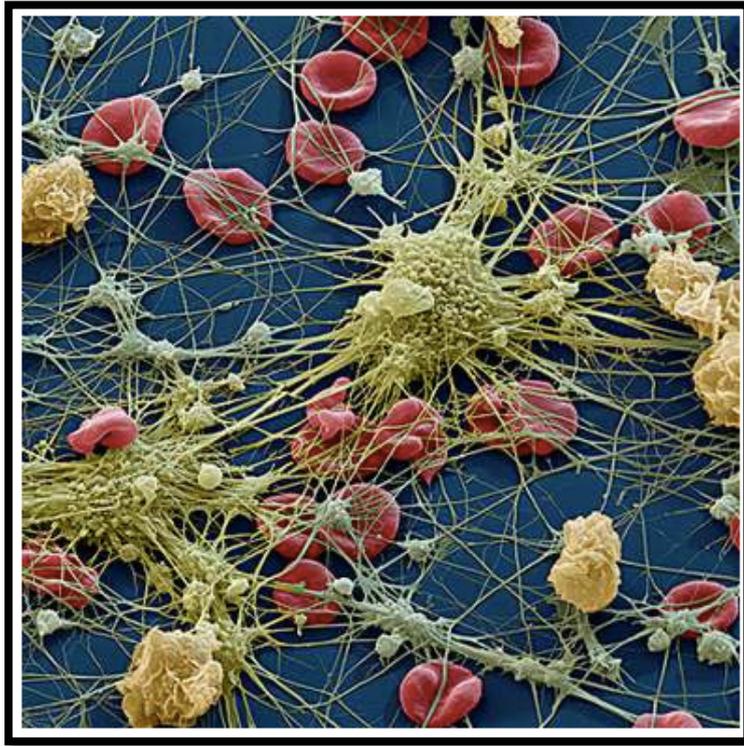


Ilustración 7 Imagen al microscopio electrónico coloreada de los componentes sanguíneos atrapados en red extracelular. Glóbulos rojos (en rojo), glóbulos blancos (amarillo) y plaquetas (en gris). Tomado y modificado de <http://chicossigloxxisexto.blogspot.com.es/2009/08/imagenes-de-celulas-vista-desde-un.html>

1.3.4 Papel de los factores de crecimiento derivados de plaquetas en la reparación tisular

Los **factores de crecimiento** (del inglés Growth factor - GF), son un conjunto de sustancias, en su mayoría de naturaleza proteica que junto a determinadas hormonas y neurotransmisores, desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. De forma general, como hemos comentado anteriormente, desarrollan funciones esenciales en los procesos de reparación y regeneración tisular²¹⁰⁻²¹³.

De entre las funciones de los GF, destacan las siguientes:

- Estimulan la proliferación celular mediante la **regulación del ciclo celular** iniciando la mitosis.
- **Transmisión de señales** del interior al exterior de la célula mediante el acoplamiento de proteínas en la membrana celular. De este modo, mantienen la supervivencia celular interviniendo en la relación entre células.
- Desencadenan efectos biológicos como la **migración**, la **proliferación** y la **diferenciación** celular.

Todas estas funciones son fundamentales en la reparación y regeneración de los tejidos²¹¹. Las funciones de los GF están reguladas por diferentes mecanismos que controlan la activación genética como²¹²⁻²¹⁵:

1. La transcripción y la traslación del gen del factor de crecimiento.
2. La modulación de la emisión de la señal por el receptor.
3. El control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial.
4. El control extracelular por la disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular.

En la tabla 2 podemos identificar los distintos factores de crecimiento descritos en la actualidad^{212,213}.

Factores de crecimiento

- **Factores de crecimiento derivados de plaquetas** (PDGF – del inglés *Platelet Derived Growth Factor*).
- **Factor de crecimiento transformante beta**: TGF- β (del inglés *Transforming Growth Factor- β*) y BMPs (proteínas morfogenéticas del hueso – del inglés *Bone Morphogenetic Proteins*).
- **Factores de crecimiento de los fibroblastos**: FGF (del inglés *Fibroblast Growth Factor*) y KGF (del inglés – *Keratinocyte Growth Factor*).
- **Factor de crecimiento epidérmico**: EGF (del inglés – *Epidermal Growth Factor*) y relacionados con TGF-alfa (del inglés – *Transforming Growth Factor- α*).
- **Factor de crecimiento hepatocítico** (HGF – del inglés *Hepatocyte Growth Factor*).
- **Factor de crecimiento del endotelio vascular** (VEGF – del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*).
- **Factor de crecimiento insulínico tipo 1** (IGF-1 – del inglés *Insulin-like Growth Factor-1*).
- **Factor de crecimiento nervioso** (NGF – del inglés *Nerve Growth Factor*).
- **Factor estimulante de colonias de granulocitos** (G-CSF – del inglés *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*).
- **Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos** (GM-CSF – del inglés *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*).
- **Eritropoyetina** (EPO – del inglés *Eritropoyetina*).
- **Trombopoyetina** (TPO – del inglés *Trombopoyetina*).
- **Factor de células madre** (SCF – del inglés *Stem Cell Factor*).

Tabla 2. Factores de crecimiento.

Mediante estudios con cultivos, se ha descubierto que los factores de crecimiento son transportados por el suero encontrándose tanto en el interior de las plaquetas como en el plasma sanguíneo. En el caso de las plaquetas, los factores de crecimiento se encuentran concentrados y almacenados en los **gránulos alfa**²¹⁶.

Las **plaquetas** son elementos anucleares constituidos por fragmentos citoplasmáticos derivados del megacariocito, miden 3 μm aproximadamente, que circulan en la sangre periférica durante unos 8-10 días. Actúan en la coagulación de la sangre, en la retracción y disolución del coágulo y en los procesos de cicatrización. Éstas son las primeras células que actúan cuando se produce un daño, y sufren degranulación en los sitios de las heridas, liberando, entre otras sustancias, factores de crecimiento.

Los **factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF)** pueden disponerse de tres formas distintas en función de las cadenas que formen: PDGF-AA, PDGF-BB y PDGF-AB. El PDGF tiene un peso molecular de 30 Kda, y es secretada por las plaquetas en los estados iniciales de la reparación tisular^{217,218}. Entre sus acciones podemos destacar su participación en la glucogénesis, la regulación del crecimiento y diferenciación celular del sistema nervioso central durante su desarrollo.

Como se mencionó anteriormente fueron los traumatólogos y posteriormente los odontólogos los primeros en estudiar con dedicación la función de estos factores de crecimiento.

Desde el punto de vista de la odontología, se ha demostrado que los PDGF aumentan la regeneración periodontal y produce mitosis y quimiotaxis en células del linaje odontoblástico, estimula la producción de

colágeno tipo I por los osteoblastos, el cual es el principal componente de la matriz extracelular del hueso. También influyen en la formación de otras proteínas además del colágeno y disminuye los efectos de los lipopolisacáridos sobre los fibroblastos. Son capaces de estimular a las somatomedinas y se han involucrado en el desarrollo de agrandamientos gingivales tras la toma de fenitoína. La fenitoína aumenta la producción de PDGF por los macrófagos y la excesiva producción de este factor en la encía provoca su hipertrofia²¹⁹.

Por otro lado, se ha observado que cuanto el hueso sufre daño o fractura los osteoblastos expresan en su superficie mayor cantidad de receptores para el PDGF.

También los PDGFs juegan un papel predominante en la patogenia de la aterosclerosis como principal agente quimiotáctico para las células musculares lisas. En la pared arterial, el PDGF modula de manera autocrina la producción de otros factores de crecimiento la progresión, como el IGF-1, a su vez implicado en la respuesta proliferativa de la célula muscular lisa de la lesión aterosclerótica.

También los PDGF son de vital importancia en el desarrollo embriológico del esqueleto. Además, estimula la mitosis debido a que interviene en la regulación del calcio intracelular y del pH²¹¹.

1.3.5 Obtención del plasma rico en factores de crecimiento

La obtención de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y su forma activa-PRP (APRP) con niveles elevados de factores de crecimiento y citoquinas se ha extendido rápidamente en el mundo clínico demostrando elevada

efectividad para acelerar la restauración tisular en los defectos osteocondrales^{219,220}, lesiones tendón/ligamento^{210,211,214}, y heridas crónicas de la piel (pacientes diabéticos y úlceras por presión)²¹⁹. La obtención de APRP consiste en la extracción de sangre del paciente y posterior acumulación y activación de la subpoblación de plaquetas durante la cual se produce la liberación de factores de crecimiento requeridos para el proceso de cicatrización como el PDGF, TGF- β , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), FGF y el EGF. También contienen una serie de macrófagos y monocitos mediadores como la lipoxina, y una serie de interleucinas capaces de mediar en la inflamación²²⁰. En otros estudios se han utilizado factores de crecimiento recombinantes para su incorporación en la matriz tisular lo que ha permitido el control de su concentración y homogenizar su respuesta.

Diversos estudios utilizan factores de crecimiento o citoquinas aislados de muestras biológicas o de origen recombinante para su incorporación a estructuras tridimensionales para modificar la respuesta celular. Sin embargo, esta estrategia encarece el procedimiento siendo difícil conseguir concentraciones fisiológicamente relevantes. En este sentido, la utilización de APRP ha demostrado ser un método eficiente y rentable para conseguir una adecuada concentración de factores de crecimiento a pesar de presentar cierta variabilidad entre los distintos lotes empleados.

Es Anitua²²¹ quien describe la obtención y uso del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) utilizando para ello un método ambulatorio, sin grandes infraestructuras y con una pequeña aportación sanguínea. Consigue así, de forma ambulatoria y con una centrifugadora de laboratorio convencional resultados clínicos esperanzadores.

El sistema utilizado por Anitua se popularizó dada su sencillez. La extracción de sangre se realiza mediante venopunción en la flexura del brazo; esta sangre es vertida en un tubo de ensayo, en el que para evitar su coagulación, hay citrato sódico. Se realiza la centrifugación para conseguir la decantación (al igual que en el procedimiento descrito por Marx) de los distintos elementos formes, separando los más pesados de los más ligeros. Tras esto, mediante pipetas convencionales de laboratorio, se extrae el sobrenadante con baja concentración de plaquetas, aspirando la superficie del fluido.

Debajo de este se absorbe la zona del plasma rica en plaquetas, justo por encima de la serie roja²²². Este diseño y sistematización de un método de obtención de PRGF a partir de pequeñas cantidades de sangre ha supuesto un importante avance en la aplicación terapéutica de estos factores.

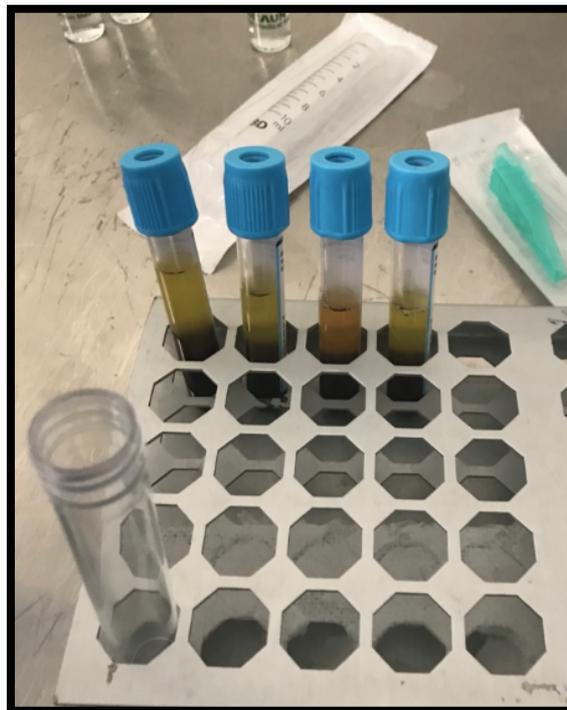


Ilustración 9 Decantación de elementos sanguíneos quedando el PRGF en la porción superior al componente globular.

1.3.6 Componentes del plasma rico en factores de crecimiento

El PRGF está constituido por innumerables componentes, a continuación pasaremos a describir los elementos más esenciales de su composición.

Los principales componentes del PRGF son el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento transformador tipo beta, factores de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico y factores de crecimiento insulínico tipo I. La mayoría de estas sustancias son de naturaleza proteica y junto a hormonas y neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular²²³. Promueven la síntesis de matriz extracelular, estimulan la síntesis de colágeno tipo I, fibronectina y osteonectina, sedimentación de matriz extracelular y quimiotaxis, disminuyen la síntesis de metaloproteínas y de factor activador de plasminógeno, con lo cual disminuye la destrucción de matriz extracelular. Se inhibe la formación de osteoclastos, pero se promueve la resorción ósea por el mecanismo de las prostaglandinas²²⁴. Promueven la reparación y regeneración celular estimulando la mitosis y migración celular, así como promoviendo la síntesis de proteínas como la fibronectina²²⁵. Contiene también agentes quimiotácticos para células vasculares endoteliales, promoviendo así la neovascularización de la herida. Se ha observado acción proangiogénica por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.

1.3.7 Modulación genética de los factores de crecimiento

Los factores de crecimiento están regulados por diversos mecanismos que controlan su activación genética. Los principales mecanismos moduladores son^{226,227}:

1. La transcripción y translación del gen del factor de crecimiento.
2. La modulación de la señal de emisión por su receptor.
3. El control de la respuesta celular por moléculas de acción antagónica.
4. El control extracelular dado por la molécula que es captada del medio por la matriz extracelular.

Por medio de estos mecanismo, se modula la producción de mayor o menor cantidad de factores de crecimiento desde el punto de vista genético y aunque se trata de mecanismos complejos, resulta interesante tener una visión general al respecto.

1.3.8 Usos clínicos del plasma rico en factores de crecimiento

Las preparaciones ricas en plaquetas representan una nueva biotecnología para la estimulación y aceleración de la regeneración tisular, con aplicaciones terapéuticas actuales de gran interés en varias áreas de la medicina que podrían desarrollarse aún, más en las próximas décadas.

1.3.8.1 Área dental e implantología oral

La pérdida ósea causada por la extracción dentaria o por la enfermedad periodontal, se ha convertido en un problema de salud pública. Aproximadamente el 80% de la población americana sufre algún grado de enfermedad periodontal que puede provocar la pérdida de cemento y tejido óseo de soporte²²⁰.

El uso de PRGF de forma aislada o asociado a diferentes biomateriales, acelera la formación de hueso en los defectos óseos, estimula la regeneración del tejido blando adyacente²²⁸ y mejora los valores de la densitometría.

Los alveolos tratados con PRGF presentan un tejido denso y compacto formado por trabéculas con osteocitos en su interior y flanqueado por cavidades medulares. En cambio, las biopsias tomadas del grupo control, se rellenan parcialmente de tejido conectivo y en algún caso de tejido adiposo²²⁹. Asimismo, la bioactivación de los implantes (humectando la superficie de titanio con PRGF), aumenta el contacto hueso-implante en más de un 85%, favoreciendo que la totalidad del implante aparezca rodeada de hueso duro cortical, haciéndose indistinguible de la cortical de la médula en todas las muestras analizadas^{230,231}.

La tasa de supervivencia de los implantes a 5 años son superiores al 96% en diferentes estudios²³²⁻²³⁴.

Otro de los usos constatados de los PRGF son las fístulas palatinas. Estudios recientes, muestran una alta tasa de cierre de fístulas palatinas con menores índices de recurrencia al usar injertos óseos mezclados con PRGF²³⁵.

Actualmente existe cierta preocupación con respecto al uso de anticoagulantes en la preparación del PRP, ya que se conoce que los anticoagulantes inhiben la cicatrización de heridas. Se ha planteado un estudio en implantología con una formulación líquida de fibrina rica en plaquetas (PRF) denominada PRF inyectable (i-PRF) sin el uso de anticoagulantes y nuevos estudios evidencian que se pueden obtener buenos resultados con el uso de esta nueva fórmula sin anticoagulantes²³⁶.

1.3.8.2 Medicina deportiva y ortopédica

La posibilidad de utilizar PRGF en el tratamiento de lesiones deportivas ha supuesto una revolución para los cirujanos y los médicos del deporte²³⁷. Los prometedores resultados iniciales en deportistas de élite, han dado lugar a numerosos y variados estudios poblacionales en los que se demuestra el potencial y seguridad de los PRGF a la hora de tratar diversas patologías y acelerar la recuperación funcional del paciente con menor grado de dolor y mayor satisfacción.

El PRGF estimula muy significativamente la proliferación celular y da lugar a una expresión paracrina de VEGF (potente angiogénico) y HGF (agente antifibrótico) en el tratamiento de lesiones tendinosas²³⁸⁻²⁴⁰. Los beneficios de esta terapia también se han demostrado en lesiones y roturas musculares.

En las roturas completas del tendón de Aquiles, la reparación quirúrgica con sutura abierta aplicando PRGF produce una recuperación más rápida de las actividades deportivas sin mostrar complicaciones²⁴¹.

La utilización de PRGF en cirugía artroscópica para la reconstrucción del ligamento cruzado anterior constituye una técnica quirúrgica sencilla, segura y eficaz, que da como resultado un mayor número de rodillas estables y una mejor consolidación radiográfica de los túneles óseos, reduciendo las complicaciones inflamatorias²²³.

La inyección intratendinosa guiada por ecografía se aplica con buenos resultados en la tendinopatía del codo²⁴².

El potencial del PRGF para aumentar la capacidad limitada del cartílago para repararse a sí mismo ha estimulado la hipótesis de tratar las articulaciones degeneradas con factores de crecimiento autólogos.

A pesar de su uso frecuente en la actualidad, aún no se ha establecido la eficacia clínica del tratamiento con plasma rico en plaquetas (PRP) y los diferentes mecanismos de acción. Se ha publicado recientemente una revisión de la literatura²⁴³ que se centra en el papel del PRP en la regeneración de huesos, tendones, cartílagos y tejidos ligamentarios, considerando la literatura científica básica derivada de estudios in vitro e in vivo. Aunque este trabajo proporciona evidencia de que numerosos estudios preclínicos publicados en los últimos 10 años mostraron resultados prometedores con respecto a la aplicación de PRP, muchas preguntas clave siguen sin respuesta y han surgido resultados polémicos. Se necesitan estudios preclínicos adicionales para definir la dosificación, el momento y la frecuencia de las inyecciones de PRP, las diferentes técnicas de administración, las condiciones fisiológicas óptimas para las inyecciones y el uso concomitante de otras sustancias como: proteínas recombinantes, citosinas y factores de crecimiento adicionales. De este modo se concluye que se necesitan desarrollar protocolos de

tratamiento óptimo que puede tratar eficazmente diversas patologías musculoesqueléticas.

1.3.8.3 Úlceras crónicas

La primera aplicación clínica de los preparados ricos en plaquetas iba dirigida a las úlceras crónicas de miembros inferiores²²⁶, que representan una complicación común en un amplio abanico de patologías y tienen un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. Así, hay diversos productos plaquetarios que se han usado en numerosos tipos de estudios^{227,244,245}.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la aplicación tópica de una matriz tridimensional de fibrina (obtenida mediante control de la activación plaquetaria) sobre la zona ulcerada, permite en tan solo 8 semanas, aumentar la superficie regenerada hasta un 73% frente al 22% del grupo control de manera estadísticamente significativa²¹⁹.

Teniendo en cuenta que la persistencia de las lesiones ulcerosas tienen en general como base una muy reducida o nula capacidad de cicatrización y/o regeneración tisular por parte del paciente, la administración progresiva de factores de crecimiento autólogos implicados directamente en la regulación de estos procesos biológicos representa una nueva aproximación terapéutica al tratamiento de estas lesiones crónicas.

Estudios recientes comunican la efectividad del PRGF en el tratamiento de úlceras venosas crónicas²⁴⁶.

1.3.8.4 Regeneración facial

El proceso de envejecimiento ha sido fuente de numerosas investigaciones gracias al progresivo conocimiento de los mecanismos involucrados en la regeneración tisular. En un ensayo clínico en el que se comparaba la infiltración intradérmica facial de PRGF frente a la de ácido hialurónico de alto peso molecular, ambos tratamientos mostraron ser eficaces en el tratamiento del envejecimiento facial. En el grupo tratado con PRGF, la hidratación de la capa córnea fue más duradera en el tiempo y el grado de satisfacción de los pacientes resultó significativamente mayor²⁴⁷.

1.3.8.5 Cicatrización úlcera gástrica

Ampliando el uso de los PRGF se ha probado su uso en ratas con úlcera gástrica, observando que su administración oral mejora la cicatrización²¹⁰.

1.3.8.6 Síndrome de ojo seco

El uso de plasma autólogo rico en plaquetas resulta muy efectivo en el tratamiento del síndrome de ojo seco, consiguiendo una mejoría de los síntomas en el 89% de los pacientes y los signos clínicos como la hiperemia conjuntival^{248,249}.

También existen estudio preclínicos y clínicos que arrojan buenos resultados sobre la curación de las úlceras corneales en pacientes con perforación corneal^{211,250}.

1.3.8.7 Cirugía cardíaca

La esternotomía media es la vía de acceso más utilizada en cirugía cardíaca abierta y sus complicaciones, incluyendo la dehiscencia e infección, ocurren hasta en el 3% de los pacientes. Añadiendo PRGF a los alambres de acero empleados para el cierre esternal se objetiva una mayor formación de tejido óseo frente al grupo control en el que predomina la formación de tejido cartilaginoso²¹⁴.

1.3.8.8 Reparación nerviosa periférica

Las terapias como la reparación microquirúrgica directa sin tensión o el trasplante de un autoinjerto nervioso se utilizan actualmente para tratar las lesiones traumáticas del nervio periférico. Sin embargo, estas terapias no recrean el microambiente celular y molecular adecuado de la reparación del nervio periférico y en ocasiones, la recuperación funcional es incompleta. Así, las nuevas estrategias de ingeniería ofrecen resultados prometedores en el campo. Se han publicado varios estudios clínicos y preclínicos en cuanto al uso de PRP en este campo, ofreciéndose como un terapia con potencial terapéutico importante como sistema modulador neuroprotector, neurogénico y neuroinflamatorio, mejorando la

recuperación de la unidad muscular sensorial y funcional del músculo nervioso²⁵¹.

1.3.8.9 Alopecia

Se ha publicado un nuevo estudio piloto²⁵² con resultados prometedores en la aplicación capilar de PRGF. Después del tratamiento con PRGF, se incrementó la relación densidad/diámetro del cabello y aumenta la relación del cabello terminal/vello. Los pacientes presentaron espesor epidérmico, neoangiogénesis perifolicular, proliferación celular y mejoría de la relación de cabello terminal/vello. El plasma rico en factores de crecimiento parecía reducir el infiltrado inflamatorio perivascular y promover la remodelación del tejido dermo-epidérmico. Los pacientes declararon una satisfacción general positiva.

1.3.8.10 Evidencia sobre los usos clínicos de los PRGF

En febrero de 2017 ha sido publicada una revisión sistemática²⁵³ sobre el papel de los PRGF en la regeneración tisular. De los 7 estudios *in vitro* analizados, 6 de ellos (85,7%) demostraban diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de PRGF como terapia regenerativa. De los 11 estudios *in vivo* analizados, todos presentaron diferencias significativas en cuanto a las ventajas del uso de PRGF en la reparación tisular. De los 31 estudios clínicos revisados, 27 (87%) apoyan el uso de PRGF en la reparación de tejidos blandos en procedimientos muy

variados en distintas áreas de la medicina y la odontología. En la tabla 3, se resumen los principales estudios clínicos publicados hasta la fecha que evalúan los efectos de la terapia con PRGF.

Autor	Año	Modelo	Periodo de seguimiento	Conclusiones
Steenvoorde et al. ²⁵⁴	2008	12 pacientes Úlceras arteriales, diabéticas e infección de heridas	Mucha variación	PRGF consigue una reducción significativa del diámetro de las heridas sin efecto adversos.
Danielsen et al. ²⁵⁵	2008	20 pacientes Úlceras crónicas en piernas	5,8 días	La epitelización de los tejidos no difiere significativamente entre los tejidos tratados con PRGF y los controles.
Anilkumar et al. ²⁵⁶	2009	1 paciente herida en superficie de labio	1 mes	Completa epitelización en 1 mes con excelente contorno del tejido y color.
O`Connell et al. ²⁵⁷	2008	12 pacientes Úlceras crónicas en extremidades inferiores	12 semanas	Cierre completo en el 66'7% en el grupo tratado con PRGF frente al 44% de cierre completo en el grupo control.
Danielsen et al. ²⁵⁸	2010	51 pacientes Colecistectomía laparoscópica	10 días	PRGF no mejora los resultados en la herida al compararlo con la albúmina y suprime la síntesis de colágeno subcutánea durante la reparación temprana en las heridas quirúrgicas en humanos.
Jorgensen et al. ²⁵⁸	2010	15 pacientes Úlceras crónicas	6 semanas	PRGF es fácil de preparar y de aplicar, con resultados clínicos seguros y pudiendo aportar efectividad al tratamiento de las úlceras crónicas.
Sclafani ²⁵⁹	2011	50 pacientes Cirugía plástica	9'9 meses	Biocompatibilidad en todos los pacientes. No reportes de tumefacción después de 5 días. Pacientes satisfechos.
Sammartino et al. ²⁶⁰	2011	50 pacientes Prevención de complicaciones hemorrágicas durante la extracción dentaria en pacientes anticoagulados	9 horas	La terapia con PRGF es fiable sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados que se someten a extracción dentaria.
Sclafani et al. ²⁶¹	2012	4 pacientes Inducción de formación de colágeno, angiogénesis y adipogénesis	10 semanas	La inyección de PRGF en la dermis profunda e hipodermis estimula una serie de cambios tisulares incluyendo la síntesis de colágeno y la angiogénesis
Gorlero et al.	2012	10 pacientes Reparación de prolapso vaginal	1, 6, 12, 18 y 24 meses	El uso de PRGF para la reparación del prolapso vaginal se asocia con unos buenos resultados funcionales.

Jankovic al. ²⁶²	et	2012	15 pacientes Recesiones gingivales grado I o II de Miller	6 meses	No existen diferencias entre el uso de PRGF y el injerto de tejido conectivo, salvo por un aumento del tejido queratinizado en el grupo del injerto de tejido conectivo y una mejoría de la herida en el grupo del PRGF
Chignon-Sicard al. ²⁶³	et	2012	68 pacientes Cicatrización de heridas postquirúrgicas de la mano	1, 2, 7, 14, 21, 28 y 60 días	La aplicación de PRGF en las heridas postoperatorias de la mano muestran una media de mejoría de curación 5 días más rápido en comparación con el grupo control.
Soyer al. ²⁶⁴	et	2013	1 paciente Reparación de fístula uretrocutánea	1, 3 meses	Después del tratamiento con PRGF, no se detectó fístula uretrocutánea por lo que el PRGF mejora los resultados en este caso reportado.
Suttapreyasri and Leepong ²⁶⁵		2013	20 pacientes Defectos en el relleno de la herida de extracciones dentarias	1, 2, 4, 6 y 8 semanas	El PRGF no influyó en la preservación de la cresta alveolar ni en la formación de hueso mejorado en la cavidad de extracción. El uso de PRGF reveló cierta eficacia al acelerar la cicatrización de los tejidos blandos durante las primeras 4 semanas.
Braccini al. ²⁶³	et	2013	232 pacientes Lipoescultura	2, 4, 6 y 8 meses	Por ofrecer un soporte matricial a la angiogénesis y por estimular la proliferación de pre-adipocitos, el PRGF han demostrado un papel beneficioso en la cicatrización y la consolidación del colgajo adiposo.
Hoaglin and Lines ²⁶⁶	and	2013	100 pacientes Extracción del tercer molar	7-10 días	El 1% de los casos tratados con PRGF presentaron infección versus el 9'5% en los controles. EL PRGF puede ser utilizado ya que reduce de forma significativa la osteomielitis tras la extracción del tercer molar.
Desai et al. ²⁶⁷		2013	1 paciente Defecto facial de tejidos blandos	2 y 6 semanas	Una técnica innovadora de mejorar las curas de las heridas de la piel con la aplicación local de PRGF
Jain et al. ²⁶⁸		2014	1 paciente Herida palatina	7, 14, 21 y 28 días	El paciente había presentado una cicatrización retardada del colgajo subepitelial de tejido conectivo y al ser retratado con PRGF, el tratamiento fue exitoso.
Guinot al. ²⁶⁹	et	2014	33 pacientes Cobertura de la ureteroplastia en hipospadias	8 meses	El PRGF parece ser seguro y eficaz en esta técnica. Puede ayudar a reducir la incidencias de complicaciones postoperatorias cuando no hay disponible tejido de cobertura.
Zumstein al. ²⁷⁰	et	2014	20 pacientes Tendón del manguito de los rotadores	6 y 12 meses	La artroscopia para reparación del manguito de los rotadores con el uso de PRGF es factible y presenta buenos rendimientos en cuanto a la vascularización.
Kulkarni al. ²⁷¹	et	2014	18 pacientes Defectos gingivales tras la donación de colgajos libres	7, 14 y 21 días	El PRGF es efectivo en mejorar la cicatrización de los sitios donantes. Consecuentemente, reduce la morbilidad postoperatoria.
Habesoglu et	et	2014	32 pacientes	1 mes	PRGF es un biomaterial que acelera la

al. ²⁷²			Perforación timpánica aguda traumática		cicatrización de las perforaciones timpánicas siendo un material autólogo y fácil de preparar. La tasa de cierre de la perforación timpánica fue del 64'35% en el grupo del PRGF y 22'2% en el grupo control (p>0'05)
Londahl al. ²⁷³	et	2015	39 pacientes Úlceras de pie diabético	20 semanas	PRGF fue bien tolerado, fácil de usar y tiene potencial terapéutico en el tratamiento de las úlceras de pie diabético
Pathak al. ²⁷⁴	et	2015	26 pacientes Lesiones de la mucosa oral tras escisión	7, 15, 30 y 60 días	PRGF es un agente de cobertura exitoso que ayuda en la cicatrización de las heridas superficiales de la mucosa oral.
Ajwani al. ²⁷⁵	et	2015	20 pacientes Defectos gingivales	9 meses	El uso de PRGF junto con el desbridamiento del colgajo abierto mejora significativamente los resultados en comparación con el desbridamiento del colgajo abierto sólo.
Yelamali and Saikrishna ²⁷⁶		2015	20 pacientes Defectos gingivales tras la extracción del tercer molar	1 semana	PRGF es significativamente mejor en promover la cicatrización de los tejidos cuando lo comparas con PRP.
di Lauro al. ²⁷⁷	et	2015	2 pacientes Exéresis de lesiones gingivales hiperplásicas	1, 3, 7, 14 y 30 días	PRGF permite una rápida y buena cicatrización de los tejidos. Los autores sugieren que puede ser utilizado para la cobertura de heridas después de su exéresis en lesiones neoforativas como la hiperplasia gingival.
Eren et al. ²⁷⁸		2015	14 pacientes Resecciones gingivales	1 y 6 meses	PRGF produce una temprana formación de vasos y maduración del tejido comparándolo con el injerto de tejido conectivo.
Femminella et al. ²⁷⁹		2016	40 pacientes Resecciones gingivales tipo I o II de Miller	1, 2, 3 y 4 semanas	El cierre del paladar enriquecido con PRGF acelera significativamente la cicatrización de las heridas del paladar y reduce la morbilidad del paciente.
Bayer al. ²⁸⁰	et	2016	1 pacientes Heridas bilaterales glúteas	10 días	PRGF induce la expresión de moléculas implicadas en la cicatrización de heridas cuando se aplican en heridas de la piel.
Munoz al. ²⁸¹	et	2016	11 pacientes Aceleración de la osteogénesis periodontal	1, 2, 4, 8 y 10 días	La combinación con los tradicionales injertos óseos con el PRGF, acelera la cicatrización de la herida y reduce el dolor, la inflamación y la infección postquirúrgica.

Tabla 3. Estudios clínicos que evalúan los efectos del PRGF en la regeneración de tejidos blandos y heridas. Tomada y modificada de Miron et al²⁵³.

1.3.9 Uso del PRGF en el tratamiento de la enfermedad fistulosa criptoglandular

Existen ya varios estudios publicados a cerca del uso de PRGF en la enfermedad fistulosa criptoglandular. El interés creciente por la mejora en el tratamiento de la enfermedad fistulosa perianal, hace que existan varios grupos de trabajo que actualmente intentan esclarecer el papel de los PRGF en esta patología.

El primer estudio piloto publicado en 2011 por van der Hagen²⁸², consiste en una serie de casos que incluye a 10 pacientes (6 mujeres y 4 hombres con edad media de 44 años), con fístulas perianales de origen criptoglandular. A todos, se les había colocado un sedal previo a la intervención para reducir procesos inflamatorios. Todas las fístulas fueron tratadas con inyección de PRGF autóloga junto con un colgajo construido con mucosa rectal. El seguimiento medio fue de 12 meses. La fístula se considero curada cuando el OFE estaba cerrado y/o no drenaba, tras compresión con el dedo. Se consideró recurrencia y/o fracaso del tratamiento la persistencia de síntomas después de tres meses tras la cirugía. En sólo 1 paciente fracasó el tratamiento. Ningún paciente presentó alteraciones de la continencia. Concluyen que el PRGF junto con un colgajo de mucosa rectal se presenta como un tratamiento prometedor para las fístulas perianales criptoglandulares con una elevada tasa de curación.

En 2014 por Göttgens et al.²⁸³ publica el primer estudio multicéntrico retrospectivo que incluye 2 hospitales de segundo nivel y un hospital de tercer nivel. Se incluyen 25 pacientes intervenidos en fístula perianal compleja entre 2006 y 2012. Se trata de pacientes con

diagnóstico de fístula perianal compleja a los que se somete a cirugía en dos tiempos, en primer lugar, se coloca un sedal y en un segundo tiempo se realiza la inyección de PRGF asociado a un colgajo de avance. En el 52% de los casos se trataba de fístulas recidivadas. El periodo medio de seguimiento de los casos fue de 27 meses perdiéndose solo un paciente en el cuarto mes de revisión. El 83% de los pacientes permanecieron durante 2 años libres de recurrencia. Dos de los 4 pacientes con recurrencia, volvieron a ser tratados mediante el mismo procedimiento consiguiendo su curación, otro de los pacientes con recurrencia rechazó un nuevo tratamiento y el otro paciente requirió de una colostomía que finalmente dio lugar al cierre de la fístula. Sólo se registraron un 4% de complicaciones (en un paciente). En 4 pacientes se identificó incontinencia postoperatoria severa, aunque al tratarse de un estudio retrospectivo, no existía información de la continencia preoperatoria. Las principales limitaciones del estudio son su diseño retrospectivo, que no recoge datos de la incontinencia preoperatoria y que no aclara cómo se realiza la selección de los pacientes. Concluyen que los resultados a largo plazo de los pacientes con fístulas perianales complejas criptoglandulares primarias o recurrentes que se tratan mediante sedal y posterior colgajo de avance asociado a inyección de PRGF, muestran una baja tasa de recurrencia, de complicaciones y de incontinencia; por tanto, esta opción debe de ser contemplada en el tratamiento de la enfermedad fistulosa perianal criptoglandular aunque hacen falta mas estudios para esclarecer el papel de los PRGF en esta patología.

En el estudio piloto sobre 10 pacientes de Fernandez-Hurtado et al.²⁸⁴, se alcanzan unas tasas de curación de hasta el 40% a los seis meses, que no son superiores a las conseguidas con fibrina. Concluyen que el

tratamiento con fibrina enriquecida con plaquetas, presenta una baja morbilidad (20% de los paciente presentaron una complicación menor) sin repercusión sobre la continencia anal.

En 2015 se publica el primer estudio multicéntrico prospectivo. Este estudio es llevado a cabo por tres cirujanos colorrectales de tres hospitales distintos que durante el periodo de 2010 a 2013 intervienen a 60 pacientes por enfermedad fistulosa perianal compleja. En este caso la intervención consiste solo en el legrado del trayecto fistuloso y su sellado con PRGF asociándole el cierre del OFI. Presentan una mediana de seguimiento de 24 meses durante la cual obtienen una curación en el 66'66% del los pacientes (40 pacientes). No presentan alteraciones en la continencia. También valoran la calidad de vida, encontrando que alguno de los ítems de los pacientes curados son mejores tras el tratamiento que en la población de referencia. Concluyen que se trata de un procedimiento seguro con resultados prometedores.

En 2016²⁸⁵ se ha publicado un nuevo estudio prospectivo que incluye pacientes con fístula perianal compleja o con fístula perianal simple y alteración de la continencia preoperatoria a los que se trata con legrado del trayecto fistuloso e inyección de Vivostat PRF®. El estudio recoge un total de 23 pacientes (12 hombres y 11 mujeres con edad media de 49 años). El seguimiento medio fue de 12 meses en los cuales dos de los pacientes se retiraron del estudio. En cuanto al tipo de fístula, 17 pacientes presentaban FATEs bajas, 2 FAIEs y 2 FATEs altas con continencia alterada. Doce de los pacientes (62%) presentaban un sedal laxo previo a la cirugía, 9 de los curados. La tasa global de éxito fue de un 62%. Ningún paciente desarrolló o empeoró de su incontinencia tras el tratamiento. Sólo dos pacientes presentaron una peor calidad de vida tras

la cirugía. Los autores presentan este tratamiento como una alternativa altamente reproducible, con resultados aceptables y que no produce deterioro de la continencia.

Es de reseñar que pese a todo, ninguno de los estudios mencionados se han realizado bajo la rigidez de un ensayo clínico fase I/II en el que se analice la factibilidad de la técnica y sus posibles acontecimientos adversos y eficacia en una serie prospectiva. Nuestro grupo de trabajo ha desarrollado un estudio en este sentido publicado en julio de 2017^{286,287}. Se trata de un estudio unicéntrico, abierto y no controlado que evalúa la factibilidad y seguridad del uso de PRGF en el tratamiento de la enfermedad fistulosa perianal criptoglandular. Se seleccionaron pacientes en función de sus datos basales y todos los pacientes fueron incluidos en una visita de selección realizada como máximo en las 24 semanas anteriores a la visita de tratamiento. Durante un periodo de 12 meses de seguimiento se realizaron visitas a la semana, a los 3 meses, a los 6 meses y al año del tratamiento. La última revisión del año fue realizada por un cirujano diferente al que realizó el sellado de la fístula con el fin de auditar externamente el resultado.

Se incluyeron 36 pacientes (78% hombres, con una edad media de $51'7 \pm 12,8$ años) con fístulas perianales complejas con menos de 2 trayectos fistulosos, un 56'5% fueron recidivadas. Todos fueron tratados con legrado de la fístula y sellado con PRGF autólogo. El 43'3% de los pacientes portaban sedal previo. En todos los pacientes el procedimiento fue factible. Se reportaron un total de 9 acontecimientos adversos catalogados como relacionados en 4 de los 36 pacientes. Cuatro de ellos fueron considerados leves (diarrea relacionada con la toma de antibióticos postoperatoria), dos fueron moderados (incontinencia fecal y urgencia

defecatoria relacionadas con la colocación del retractor anal durante la intervención) y tres fueron catalogados como graves (infección del tracto urinario, acceso escrotal, acceso prostático y fístula recto-ureteral que ocurrieron en un mismo paciente en el que la fístula recto-ureteral fue causada por la canulación errónea con el estilete durante la cirugía). No se detectaron acontecimientos adversos no relacionados durante la primera semana. En el primer trimestre, destacan como leves: 3 casos de infección de la zona quirúrgica que precisaron antibioterapia, dos casos de estreñimiento, un cólico nefrítico, edemas en miembros inferiores, dos casos de gastroenteritis y un caso de infección del tracto urinario. El caso catalogado como grave, consistió en un absceso prostático. En el segundo trimestre destacaron como leves: sinus pilonidal, fractura maxilar, lumbalgia, contractura muscular, gastroenteritis. El caso catalogado como grave consistió en una fístula rectoureteral. En la visita del año de seguimiento destacaron como acontecimientos adversos leves: elevación de transaminasa, pólipo anal, cataratas, metatarsalgia, gonalgia, hipercolesterolemia, faringitis, dolor hipogástrico y sangrado defecatorio; como moderados: vértigo, claudicación intermitente, epididimitis, síndrome del túnel carpiano e incontinencia; y finalmente como graves: síndrome coronario agudo, hemorragia digestiva baja, necrosis y amputación del segundo dedo del pie y colecistitis aguda.

En cuanto a la efectividad del tratamiento, los resultados fueron los siguientes: la tasa de curación total (OFE cerrado) fue de un 33% y si consideramos los pacientes con curación parcial (OFE abierto pero que no supura ni mantiene clínica), la curación asciende hasta un 44'4%.

Con todo lo anteriormente expuesto se llegó a la conclusión que el tratamiento de fístulas criptoglandulares complejas mediante legrado y

sellado con PRGF es factible y seguro, siendo necesario más estudios prospectivos y aleatorizados que definan claramente su eficacia.

En vista de los estudio publicados a día de hoy, queda claro que el sellado con PRGF es una alternativa factible para el tratamiento de la fístula perianal criptoglandular con una tasa de complicaciones asociadas al procedimiento baja y con casi nula repercusión sobre la continencia. Además, este tratamiento puede repetirse en los casos de recurrencia tras un primer sellado mejorando los resultados tras un segundo sellado. Sin embargo, no existen a día de hoy, estudios aleatorizados y ciegos que comparen este tratamiento con otros similares ya descrito como puede ser el sellado de fístulas con otros materiales biológicos como la fibrina. Son necesarios este tipo de estudios de calidad para definir finalmente la eficacia del tratamiento de las fístulas perianales criptoglandulares mediante el sellado con PRGF.

2. Hipótesis y objetivo

2.1. Hipótesis

La enfermedad fistulosa perianal criptoglandular es una de las enfermedades anorrectales más frecuentes y aunque existen pocos datos a cerca de su prevalencia, se estima que hasta un 10 al 30% de las intervenciones coloproctológicas son por fístula perianal.

Aunque un porcentaje importante de fístulas son fístulas simples y pueden ser resueltas de forma sencilla mediante fistulotomía o fistulectomía, un menor porcentaje de las mismas son fístulas complejas, cuyo tratamiento supone hoy día un importante reto para el cirujano ya que debe lograr la curación de la misma sin producir un daño en el aparato esfinteriano que pueda repercutir en alteraciones de la continencia.

En los últimos 25 años se han propuesto numerosos tratamientos con el fin de mejorar los resultados en cuanto a curación disminuyendo al máximo los cambios en la continencia postoperatoria. Sin embargo, a día de hoy, ninguna de las técnicas empleadas ha demostrado altas tasas de curación sin alterar la continencia.

En un intento de buscar una alternativa terapéutica factible, reproducible, segura y eficaz, se han publicado varios estudios que sitúan a los factores de crecimiento como una alternativa útil para el tratamiento de la fístula perianal de origen criptoglandular.

En base a todo lo expuesto anteriormente, se proponen las siguientes hipótesis:

- H0: El uso del PRGF como agente sellante para el tratamiento de la fístula anal de origen criptoglandular NO mejora los resultados obtenidos en términos de eficacia frente al uso de fibrina.
- H1: El uso de PRGF como agente sellante para el tratamiento de la fístula anal de origen criptoglandular mejora los resultados obtenidos en términos de eficacia frente al uso de fibrina.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo primario

Evaluar la eficacia del PRGF como agente sellante para el tratamiento de la fístula anal compleja de origen criptoglandular comparado con el sellante de fibrina, mediante la proporción de pacientes respondedores al cabo de los 12 meses de finalizado el tratamiento. Un **respondedor (curación completa)**, se define como aquel que al cabo de un año posterior al sellado, no presenta supuración ni manchado por el OFE y este se encuentra totalmente reepitelizado. Un **respondedor parcial (curación parcial)**, se define como aquel que al cabo de un año posterior al sellado, no presenta supuración ni manchado por el OFE, pero éste no se encuentra totalmente reepitelizado. Definimos como **curación global**, la suma de la curación completa y la curación parcial.

2.2.2. Objetivos secundarios

Los criterios secundarios de valoración de eficacia son los siguientes:

1. Evaluar el tiempo hasta la respuesta clínica total o parcial.
2. Evaluar el porcentaje de sujetos con cicatrización mediante ecografía endoanal al final del periodo de seguimiento respecto a los datos ecográficos basales.
3. Evaluar las variaciones en la continencia, valorada mediante el cuestionario Wexner en cada visita y a la finalización del estudio, respecto a los datos basales.
4. Evaluar las variaciones en la calidad de vida, valorada mediante el Cuestionario de calidad de vida SF36 en la visita de finalización del ensayo respecto a los datos basales.
5. Evaluar la seguridad del tratamiento, valorada mediante el registro de acontecimientos adversos notificados durante el estudio.

Todos estos objetivos secundarios serán comparados con el tratamiento mediante sellado con fibrina.

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico fase III unicéntrico, aleatorizado, doble ciego de dos grupos paralelos y controlados para evaluar la eficacia del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) frente al adhesivo de fibrina para el sellado de fístulas anales de origen criptoglandular.

3.2 Población en estudio

Según los datos obtenidos de estudios previos, conocemos que la eficacia en el cierre de las fístulas anales criptoglandulares mediante PRGF a los 24 meses es aproximadamente el 77% (considerando la curación total junto con la parcial). Por otro lado, la eficacia del tratamiento con adhesivo de fibrina que establecemos como el actual *gold standar* para el sellado de la fístula criptoglandular compleja, obtiene resultados muy dispares en función del estudio, estableciéndose una tasa de curación aproximada de un 30-60% en las últimas publicaciones.

Si fijamos el nivel de confianza al 95%, y se desea una potencia estadística de un 80%, el tamaño muestral deberá ser suficiente para identificar como clínicamente relevante una diferencia mínima del 25% entre la eficacia producida por ambos tratamientos, el PRGF y la fibrina, para lo cual, y teniendo en cuenta que la proporción esperada de pérdidas en cada uno de los grupos de tratamiento de un 5%, serán necesarios un total de 66 pacientes, es decir 33 pacientes en cada brazo de estudio.

3.3 Selección de pacientes y reclutamiento

3.3.1 Criterios de inclusión

- Firma de consentimiento informado.
- Edad mayor a 18 años.
- Fístulas anorrectales de origen criptoglandular. Pueden existir como máximos 3 OFEs y como máximo 1 OFI.

3.3.2 Criterios de exclusión

- Colecciones interpuestas o coexistentes no drenadas.
- Escala ASA (American Society of Anesthesiologists) grado IV.
- Antecedentes de radioterapia en la zona perineal.
- No localización del OFI en el tratamiento.
- Embarazadas (Si hay posibilidad de embarazo se realizará test de gestación).
- Inmunodrepsión.
- Pacientes con neoplasia activa o que haya tenido una neoplasia hace menos de un año.
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Fístulas simples (subcutáneas, submucosas e FAIEs bajas).
- Estenosis anal que impida la exploración de la fístula anal.
- Alergia al producto de sellado empleado como control.
- Fístulas rectovaginales.
- Fístulas de origen no criptoglandular.

- Diagnóstico o sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Toma de antiagregante plaquetario que no pueda ser suspendido al menos una semana antes y una después de la cirugía.
- Enfermedades hematológicas que alteren las plaquetas.
- 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.
- No firma el consentimiento informado.

3.3.3 Reclutamiento

Los pacientes que participaron en este estudio se seleccionaron de entre la población general con la colaboración de los cirujanos de la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, que cumplieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio tras firmar consentimiento informado una vez aprobado por el comité de ética.

Desde diciembre de 2014 a febrero de 2016 durante un periodo de 14 meses se realizó la visita de selección (visita 0) a 91 pacientes, donde se evaluaron datos clínicos del paciente, se obtuvo los documentos esenciales para el estudio y se registraron los datos en la historia digitalizada y en el cuaderno de recogida de datos (CRD). De forma más específica, en la visita de selección se realizó:

1. Recogida de datos demográficos e historia clínica (edad, sexo, hábitos tóxicos, antecedentes personales, intervenciones quirúrgicas previas y tratamiento habitual).

2. Recogida de datos sobre enfermedad actual (meses de evolución, drenaje de abscesos perianales previos, presencia y número de sedales previos, tratamientos realizados previamente y recidivas).
3. Recogida de datos exploratorios (índice de masa corporal y datos exploratorios perianales).
4. Evaluación de pruebas complementarias (proctoscopia, EEA y RMN).
5. Rellenar el test de calidad de vida (SF-36 versión 2), la escala visual analógica del dolor (EVA) y la escala de Wexner de valoración de la continencia.
6. Se evalúan los criterios de selección.
7. Información del estudio a los pacientes y obtención del consentimiento informado que se entrega por duplicado.
8. Se solicita estudio preanestésico.
9. Se incluye al paciente en Lista de Espera Quirúrgica (LEQ).

Se mantuvo un registro de selección e inclusión. El investigador creó un listado de todos los pacientes considerados para su participación en el estudio. El motivo de exclusión para cada paciente fue especificado. Se creó un formulario específico para el registro de pacientes. A los pacientes reclutados se le asignó un número de forma individual comenzando por el 01.

3.3.4 Diagrama de flujo

De los 91 pacientes elegibles que acudieron a la visita de selección, fueron seleccionados para ser incluidos en el estudio 66 pacientes que cumplían los criterios de selección. Estos pacientes fueron randomizados y posteriormente acudieron a la visita 1 donde se realizó una exploración en quirófano y, en los casos en los que se confirmaron los criterios de selección, se procedió a realizar el tratamiento en estudio.

De los 66 pacientes inicialmente seleccionados, 10 se retiraron del estudio por no poder realizarse en ellos el tratamiento según el protocolo: 1 paciente por no encontrarse el OFI durante la intervención, en los otros 9, por someterse a un procedimiento distinto a criterio del cirujano en función de los hallazgos intraoperatorios. Por tanto, un total de 56 pacientes fueron intervenidos en la visita 1 según el protocolo de estudio e iniciaron el seguimiento según el calendario previsto.

Durante el seguimiento, 6 sujetos fueron retirados del estudio y completaron el seguimiento al año. Las causas de retirada del estudio fueron:

- Dos pacientes presentaban un criterio de exclusión descubierto tras la intervención. Ambos fueron diagnosticados de enfermedad de Crohn por lo que fueron retirados del estudio.

- Dos pacientes no completaron el seguimiento por decisión propia por lo que se retiraron del estudio.

- Una paciente quedó embarazada durante el estudio por lo que salió del estudio y continuó revisiones según indica la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

- Un paciente fue retirado del estudio dada la complejidad del caso a criterio del investigador principal.

En la siguiente ilustración (ilustración 10) se muestra el diagrama de flujo del estudio:

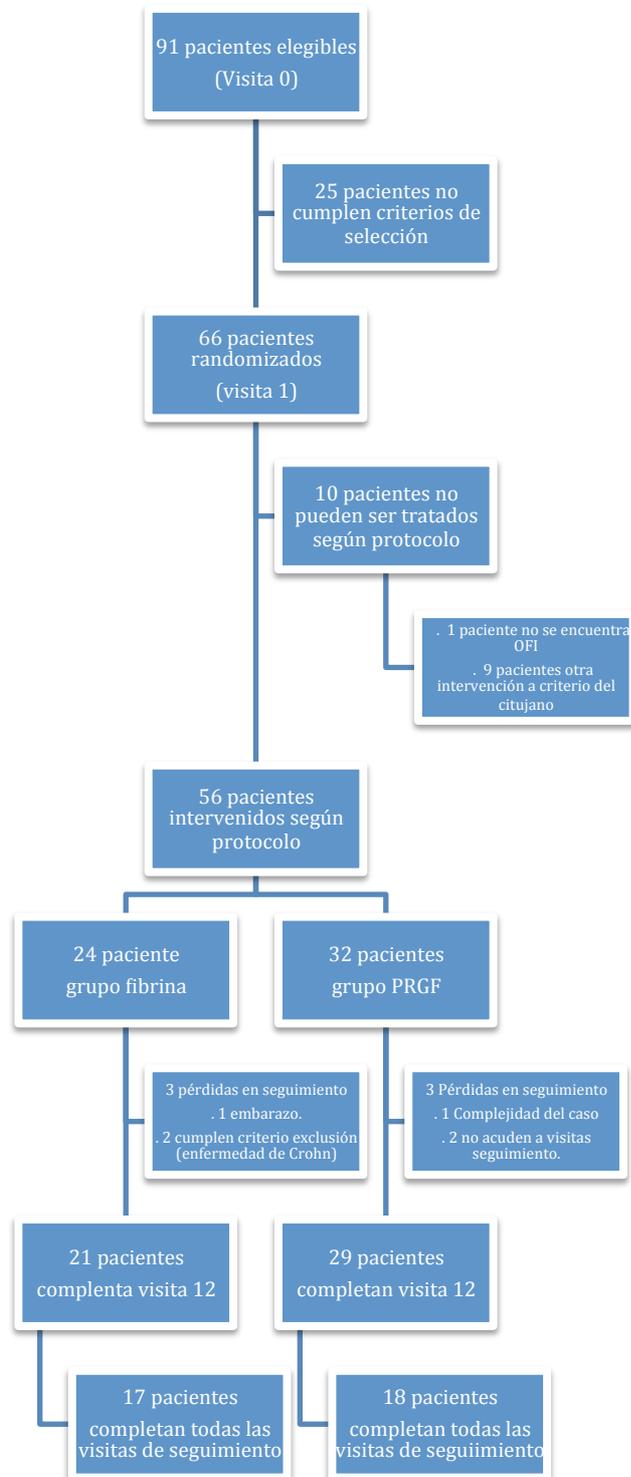


Ilustración 10. Diagrama de flujo del estudio

3.4 Duración y seguimiento

Se consideró un periodo de reclutamiento de 14 meses para determinar la elegibilidad de los pacientes para su inclusión en el estudio.

La visita de selección (visita 0) se realizó al menos 6 meses antes de la visita de la intervención quirúrgica (visita 1).

Se realizó el seguimiento de los pacientes durante un total de 12 meses tras la intervención quirúrgica donde se realizaron 4 visitas de seguimiento: al mes (visita 2), a los 3 meses (visita 3), a los 6 meses (visita 4) y a las 12 meses (visita 5).

3.5 Fases de desarrollo del estudio

Como se explica en los apartados previo, durante la visita 0, se realiza el reclutamiento de los pacientes. Una vez reclutados, los pacientes fueron randomizados. En la visita 1, se procedió a realizar la intervención quirúrgicas de los pacientes según protocolo.

El seguimiento de los pacientes una vez operados fue de 12 meses con visitas al mes, a los 3 meses a los 6 meses y al año de la intervención. Toda la información de las visitas quedó recogida en el CRD y en la historia digital del paciente.

Las visitas del estudio se estructuraron de la siguiente forma:

- Visita 0: Visita de selección. Durante la misma se recogen los datos basales descritos con anterioridad, se comprueban criterios de inclusión y exclusión. Se recoge la aceptación por parte del paciente previa información para participar en el

estudio mediante consentimiento informado que se entrega por duplicado.

- Visita 1: Visita de la intervención. En la que se realiza el procedimiento quirúrgico tal y como describiremos posteriormente.
- Visita 2: Revisión al mes de la intervención. En apartados posteriores se describe pormenorizadamente como se lleva a cabo el seguimiento en cada visita.
- Visita 3: Revisión a los tres meses de la intervención.
- Visita 4: Revisión a los seis meses de la intervención.
- Visita 5: Revisión al año de la intervención. Visita fin de estudio.

3.6 Interrupción o abandono del tratamiento

Se documentó si cada paciente finalizó el estudio. El paciente tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier causa. Son causas de abandono:

- Aparición de un acontecimiento(s) adverso(s) grave(s) y/o muerte.
- Realización de una técnica diferente a las incluidas en el estudio.
- Violación del protocolo.
- Decisión del médico.

- Enfermedad intercurrente que, a juicio del investigador, pueda interferir con la realización del estudio o mermar la seguridad del paciente.
- Intervenciones quirúrgicas relacionadas con el proceso, que pretendan tratar la fístula o una complicación (por ejemplo absceso). No se considera criterio para abandonar, la necesidad de empleo de antibióticos durante un periodo de tiempo.
- Que el paciente retirara su consentimiento para participar en el estudio.
- Que el paciente dejara de acudir a las visitas de seguimiento.

Los pacientes retirados del estudio no serán sustituidos ni volverá a ser incluidos en el estudio.

3.7 Procedimiento de aleatorización y enmascaramiento

El método de aleatorización más adecuado a este estudio es el método simple, es decir, se procedió a utilizar una tabla de números aleatorios, de modo que se asignó cada paciente al grupo A o B. Todos los pacientes tuvieron las mismas probabilidades de ser asignados a uno u otro grupo de estudio.

La lista de aleatorización fue manejada por el técnico de gestión del proyecto, que fue quien asignó los tratamientos en la visita post-selección (visita 1), tras la inclusión de éste en el estudio una vez firmado el

consentimiento informado, con el fin de evitar sesgos en la formación de los diferentes grupos.

El método de enmascaramiento es doble, siendo el paciente el que desconoce a qué grupo pertenece en la primera fase del estudio así como el cirujano encargado del seguimiento del paciente que será siempre un cirujano distinto al que realiza la intervención quirúrgica.

3.8 Descripción del tratamiento

3.8.1 Producto de investigación

Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) autólogo. Dosis máxima tras activación 200 cc de cada fracción (rica y pobre).

3.8.2 Producto control

Proteína coagulable compuesta por: Adhesivo de fibrina (Tissucol[®], Baxter, Madrid). Envases de 5 ml, compuesta de fibrinógeno 70-110 mg, plasmafibrinectina 2-9 mg, factor XIII 10-50 UI, plasminógeno 40-120 mcg, apoprotinina bovina 3000 UIK, solución de trombina (1 ml de solución contiene: trombina humana 500 UI₃, cloruro cálcico 40 micromoles). Dosis máxima 10 ml.

3.8.3 Acondicionamiento, etiquetaje y conservación

3.8.3.1 Acondicionamiento, etiquetaje y conservación del PRGF

El producto se suministra en jeringas de 5 cc, tras la preparación en el laboratorio. El acondicionamiento será el propio de una muestra sanguínea. No hace falta material de acondicionamiento, ya que la producción del mismo se hace en una habitación contigua al quirófano siguiendo la normativa que la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) ha dispuesto al respecto. Tanto la sangre como el PRGF que no se ha utilizado, serán desechados según la práctica habitual de destrucción de productos biológicos dispuesto en el área de quirófano.

3.8.3.2 Acondicionamiento, etiquetaje y conservación de la fibrina

El control deberá estar congelado a -18°C y debe ser descongelado al menos 30 minutos antes de la cirugía a temperatura ambiente (37°C). Se tendrá que administrar en los siguientes 15 minutos a partir del momento de su descongelación.

3.8.4 Procedimiento de tratamiento

3.8.4.1 Grupo experimental

3.8.4.1.1 Preparación preoperatoria

Ingreso del paciente la noche antes de la intervención. Se comprobó que el paciente había realizado de forma correcta el estudio preanestésico

siendo apto para la intervención y se pautó la premedicación pautada por anestesia. Además de esto, se administró un enema de limpieza la noche antes de la intervención.

Durante la inducción anestésica se administraron 2 gr intravenosos de amoxicilina-clavulánico.

3.8.4.1.2 Extracción del PRGF

Para el proceso de extracción del PRGF se siguieron los siguientes pasos:

1. Extracción de la sangre: En el propio quirófano, y una vez tomadas las medidas de asepsia necesarias en el sitio de la punción, se procede a la extracción de un máximo de 80 cc de sangre venosa periférica del paciente en tubos estériles tipo venoject, que contienen citrato sódico (3'8%) como anticoagulante, que no altera los receptores de membrana, ni la morfología ni adhesividad de las plaquetas. El volumen de extracción dependerá del número de trayectos a tratar. De manera que por cada 40 cc de sangre se obtiene como máximo, unos 8-10 cc de fracción rica y otros tantos de fracción pobre, tras su activación.
2. Centrifugado de la muestra: La sangre obtenida será centrifugada (centrifugación lenta que permite mantener suspendidas las plaquetas mientras se sedimentan hematíes y leucocitos) a 1800 rpm (280 g) durante 8 minutos en una centrifugadora modelo PRGF system®. Resultan tres estratos

de fondo a superficie: serie roja, serie blanca y plasma. Esta última a su vez se divide en dos fracciones plasmáticas según su contenido en plaquetas: Fracción 1, más superficial y pobre en plaquetas; Fracción 2, más profunda en contacto con los leucocitos y rica en plaquetas, por tanto, sería el plasma rico en factores de crecimiento. Esta última será la fracción a utilizar para la inyección tras su activación con cloruro cálcico, la otra fracción pobre o fracción 1, tras su activación de igual forma, se utilizará a modo de sustancia de sellado.

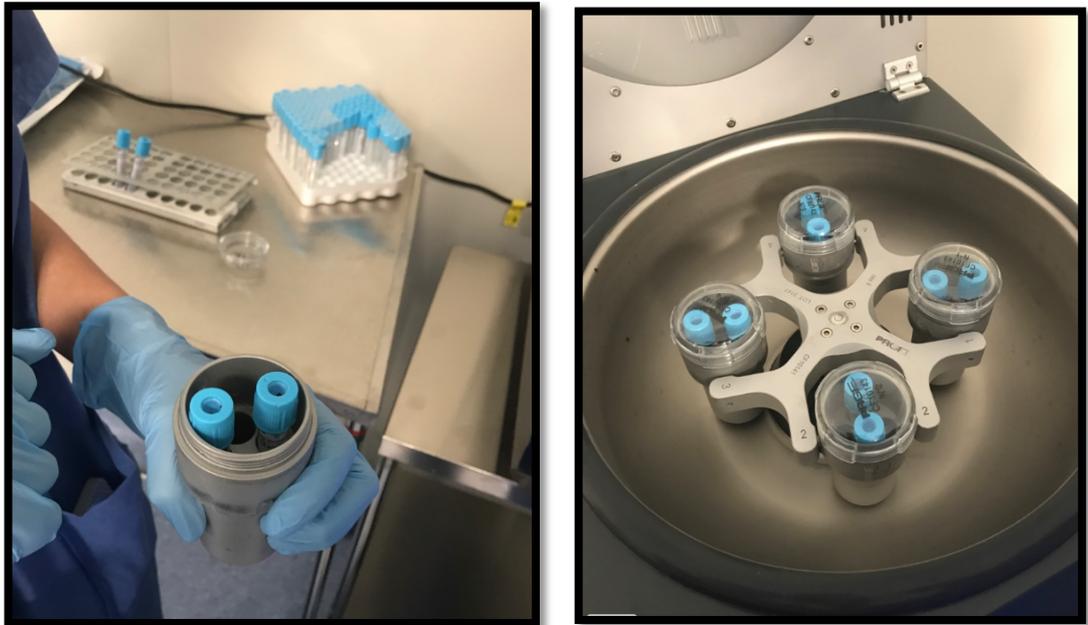


Ilustración 11 Proceso de centrifugado para obtención de PRGF.



Ilustración 12 Centrifugadora para obtención de PRGF.

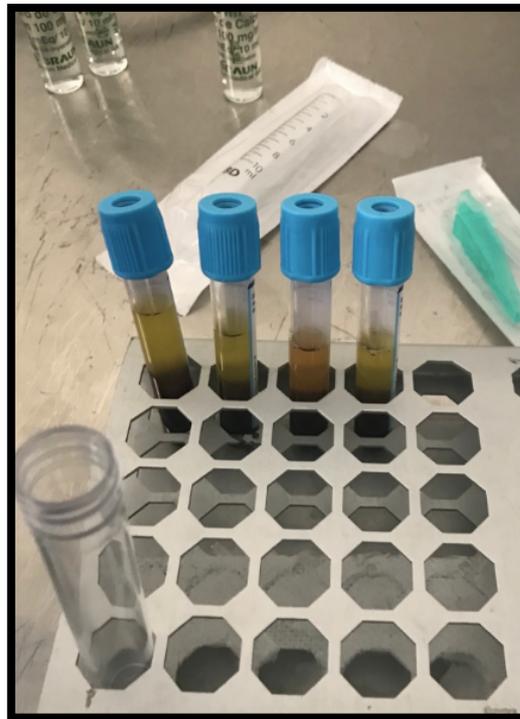


Ilustración 13. Disposición de las fracciones tras la centrifugación. Resultan tres estratos de fondo a superficie: serie roja, serie blanca y plasma.

3. Selección del sobrenadante: Tras el centrifugado se procede a seleccionar la fracción adecuada de PRFG mediante pipetas estériles. Se aspira primero la fracción superficial (fracción 1) que impiden el acceso a la fracción rica (fracción 2). Se aspira

luego esta última fracción teniendo sumo cuidado de no contaminarse con los leucocitos y se deposita en tubos estériles, ambas fracciones de forma independiente, siendo catalogadas de rica y pobre.



Ilustración 14. Selección del sobrenadante. Se aspira primero la fracción 1 (fracción pobre) más superficial para luego poder aspirar la fracción 2 (fracción rica) cercana a la zona de leucocitos.

4. Activación de la solución: Depositado en un tubo de ensayo, se le añaden 50 μL de cloruro cálcico (10%) por ml de plasma (lo que permitirá activar las plaquetas, exocitosis de gránulos y agregación) para liberar el contenido proteico y factores de crecimiento plaquetario, además de activar la cascada de la coagulación para la formación de trombina.

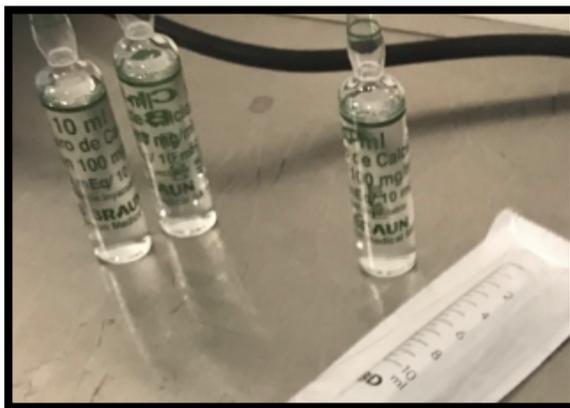


Ilustración 15. Activación de la solución. Se necesitan 50 μ L de cloruro cálcico (10%) por ml de plasma

5. Formación del coágulo: Antes que la fracción rica se coagule, se inyectará como queda expresado más adelante. La fracción pobre se reservará al menos 15 minutos a unos 37°C, para que se forme un tapón gelatinoso, que es el coágulo de fácil manejo, que emplearemos para sellar la fístula.

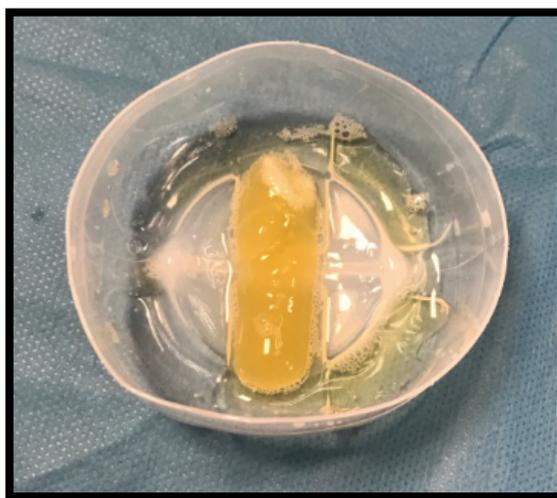


Ilustración 16 Tapón gelatinoso de la fracción pobre una vez formado el coágulo.

3.8.4.1.3 Aplicación intraoperatoria. Procedimiento quirúrgico.

El procedimiento quirúrgico tubo lugar de la siguiente manera:

1. Exploración quirúrgica: Una vez colocado el paciente en posición de navaja sevillana en la mesa quirúrgica y bajo anestesia raquídea, se aplicaron las oportunas medidas de asepsia quirúrgica y limpieza del campo operatorio. Se procede a la exploración del trayecto y de el/los OFE/s y OFI. Se canaliza el trayecto.
2. Legrado del trayecto fistuloso: Se introduce una mecha de gasa sumergida en suero salino (está prohibido cualquier otro producto) por el OFI y se extrae por el OFE realizando movimientos en forma de sierra para legrar el trayecto. Se debe conseguir de esta manera una superficie tisular en el trayecto fistuloso, con adecuado tejido de granulación.
3. Extirpación y cierre del OFI: Se extirpa la mucosa del orificio fistuloso y posteriormente se da un punto de sutura con material reabsorbible trenzado del 3/0 al OFI.
4. Extirpación del OFE: Se realiza una resección de la piel que rodea el OFE.
5. Aplicación de la solución: Se inyecta con la fracción más rica en factores, los trayectos fistulosos en toda su totalidad, así como el OFI. La cantidad de fracción rica, se repartió de manera que la mitad de la misma, fue inyectada en el OFI y la otra mitad, repartida en el/los trayecto/s fistuloso/s. A continuación, se procede a sellar la fístula con la fracción pobre, que ya habrá adquirido consistencia más densa. El sellado se realizó inyectando la fracción pobre desde el/los

OFE/s e intentando que saliera por el OFI, esto nos garantiza que todo el trayecto ha sido rellenado con la misma.

6. Fin del procedimiento: Finaliza el procedimiento con la colocación de un apósito oclusivo externo de gasa estéril.

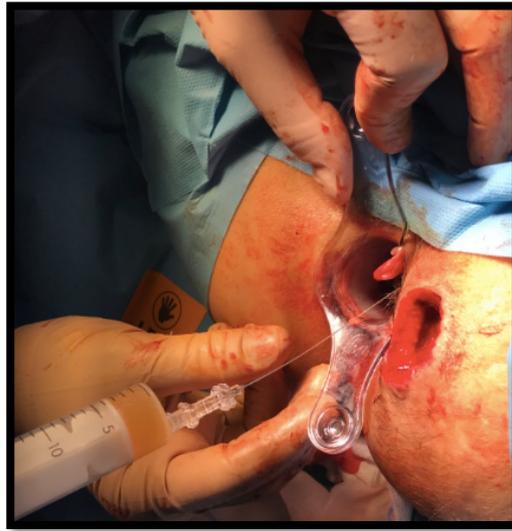


Ilustración 17. Inyección de fracción rica en OFI.

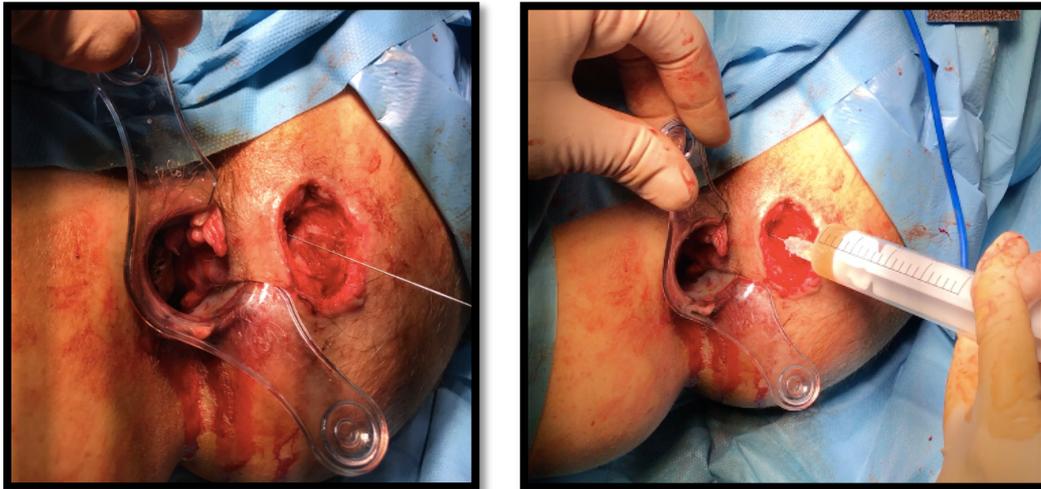


Ilustración 18. Inyección de fracción rica en trayecto fistuloso.

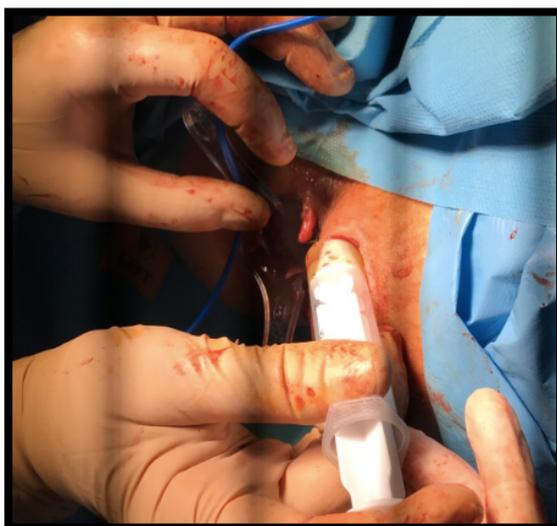


Ilustración 19. Depósito del coágulo de la fracción pobre en el OFE.

3.8.4.1.4 Protocolo postoperatorio

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

1. Alta el mismo día del procedimiento o al día siguiente por la mañana.
2. Dieta normal desde el primer día.
3. Evitar sentarse durante mucho tiempo seguido al menos las primeras 48 horas.
4. No retirar el apósito en 48 horas, a partir de ese momento puede ducharse.
5. No realizará actividades que supongan un traumatismo continuado sobre la zona tratada al menos durante un mes de la intervención (por ejemplo, ciclismo).
6. Si el paciente tiene hábito estreñido, administrar laxante (sal de Magnesio o Lactulosa).

7. Está prohibida la toma de analgésicos antiinflamatorios durante al menos 30 días después de la cirugía.
8. Está prohibida la toma de antiagregantes plaquetarios, 7 días antes y 7 días después del tratamiento.
9. Tratamiento antibiótico con: Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/ 8 horas vía oral durante 7 días.
10. Tratamiento analgésico: Paracetamol 1g/8 horas vía oral alternando con metamizol 575 mg/8 horas vía oral, si dolor.

3.8.4.2 Grupo control

3.8.4.2.1 Preparación preoperatoria

Ingreso del paciente la noche antes de la intervención. Se comprobó que el paciente había realizado de forma correcta el estudio preanestésico siendo apto para la intervención y se pautó la premedicación pautada por anestesia. Además de esto, se administró un enema de limpieza la noche antes de la intervención.

Durante la inducción anestésica se administraron 2 gr intravenosos de amoxicilina-clavulánico.

3.8.4.2.2 Extracción de la sangre

Con el fin de mantener el ciego y no incurrir en un sesgo al conocer el paciente a que grupo se había asignado, se obtuvo una muestra de

sangre en quirófano de todos los pacientes del grupo control. De manera que tomadas las medidas de asepsia necesarias en el sitio de punción, se procedió a la extracción de un máximo de 80 cc de sangre venosa periférica del paciente en tubos estériles tipo venoject.

3.8.4.2.3 Preparación del Tissucol® y aplicación intraoperatoria

El procedimiento quirúrgico del grupo control se desarrolló en los siguientes pasos:

1. Exploración quirúrgica: Una vez colocado el paciente en la mesa quirúrgica y bajo anestesia, se aplicaron las oportunas medidas de asepsia quirúrgica y limpieza del campo operatorio. Se procede a la exploración del trayecto y de el/los OFE/s y OFI. Se canaliza el trayecto.
2. Legrado del trayecto fistuloso. Se introduce una mecha de gasa sumergida en suero salino (está prohibido cualquier otro producto) por el OFI y se extrae por el OFE realizando movimientos en forma de sierra para legar el trayecto. Se debe conseguir de esta manera una superficie tisular en el trayecto fistuloso, con adecuado tejido de granulación.
3. Extirpación y cierre del OFI: Se extirpa la mucosa del orificio fistuloso y posteriormente se da un punto de sutura con material reabsorbible trenzado del 3/0 al OFI.
4. Extirpación del OFE: Se realiza una resección de la piel que rodea el OFE.
5. Aplicación de la solución: Se inyectó el adhesivo en el/los trayecto/s fistuloso/s en toda su extensión. El sellado se

realizó instalando el material sellante desde el/los OFE/s, e intentando que salga el contenido por el OFI, esto nos garantiza que todo el trayecto ha sido rellenado con el sellante.

6. Cierre del OFI: Se procedió a dar un punto de sutura con material reabsorbible tranzado del 3.0 al OFI.
7. Fin del procedimiento: Se concluye el procedimiento con la colocación de un apósito oclusivo externo de gasa estéril.
8. Es importante que se vincule el lote con el paciente, para ello se pegará una pegatina del lote en la hoja de tratamiento del CRD, con los datos del producto.

3.8.4.2.4 Protocolo postoperatorio

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

1. Alta el mismo día del procedimiento o al día siguiente por la mañana.
2. Dieta normal desde el primer día.
3. Evitar sentarse durante mucho tiempo seguido al menos las primeras 48 horas.
4. No retirar el apósito en 48 horas, a partir de ese momento puede ducharse.
5. No realizará actividades que supongan un traumatismo continuado sobre la zona tratada al menos durante un mes de la intervención (por ejemplo, ciclismo).

6. Si el paciente tiene hábito estreñido, administrar laxante (sal de Magnesia o Lactulosa).
7. Está prohibida la toma de analgésicos antiinflamatorios durante al menos 30 días después de la cirugía.
8. Está prohibida la toma de antiagregantes plaquetarios, 7 días antes y 7 días después del tratamiento.
9. Tratamiento antibiótico con: Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/ 8 horas vía oral durante 7 días.
10. Tratamiento analgésico: Paracetamol 1g/8 horas vía oral alternando con metamizol 575 mg/8 horas vía oral, si dolor.

3.8.5 Aplicación del tratamiento. Guía orientativa para aplicar el PRGF.

Para estandarizar el procedimiento y orientar al grupo de cirujanos que realiza el procedimiento sobre cómo aplicar el PRGF, se aportó a los cirujanos del equipo la siguiente tabla orientativa (tabla 2):

1 OFE + 1 OFI (1 trayecto)	$\frac{1}{2}$ fracción rica en OFE $\frac{1}{2}$ fracción rica en OFI. Toda la fracción pobre en el trayecto
2 OFEs + 1 OFI (2 trayectos)	$\frac{1}{3}$ fracción rica en OFE1 $\frac{1}{3}$ fracción rica en OFE2 $\frac{1}{3}$ fracción rica en OFI $\frac{1}{2}$ fracción pobre en trayecto1 $\frac{1}{2}$ fracción pobre en trayecto2
3 OFEs + 1 OFI (3 trayectos)	$\frac{1}{4}$ fracción rica en OFE1 $\frac{1}{4}$ fracción rica en OFE2 $\frac{1}{4}$ fracción rica en OFE3 $\frac{1}{4}$ fracción rica en OFI $\frac{1}{3}$ fracción pobre en trayecto1 $\frac{1}{3}$ fracción pobre en trayecto2 $\frac{1}{3}$ fracción pobre en trayecto3

Tabla 3. Guía orientativa para aplicar PRGF en el tratamiento de la fístula

3.8.6 Cumplimiento del tratamiento

Ya que el tratamiento es administrado por el investigador, no se realizarán mediciones de cumplimiento.

3.8.7 Terapia concomitante

Se permitió el uso de otras medicaciones o tratamientos, siempre que fue necesario desde el punto de vista médico. Se permitió administrar antibióticos, pero quedó prohibida la toma de analgésicos antiinflamatorios, durante al menos 30 días después de la cirugía. Del mismo modo, fue prohibida la toma de antiagregantes plaquetarios 7 días antes y 7 días después del procedimiento.

En el caso de que antes de la cirugía se identificara alguna colección en el trayecto fistuloso mayor a 2 cm, se colocó un sedal laxo durante al menos 4 semanas tras las cuales se realizó una nueva EEA para evidenciar si la colección había desaparecido o disminuido de tamaño.

3.8.8 Garantías de seguridad, eficacia y farmacovigilancia

El procesado y la obtención de la sangre necesarios para la extraer los PRGF cumplieron todas las garantías exigidas por la Agencia Española del Medicamento en cuanto a calidad así como control, vigilancia y trazabilidad de la muestra que impidieron la transmisión de enfermedades infecciosas siendo el médico el responsable que garantizó su cumplimiento.

Los profesionales sanitarios implicados conocían su deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de las que

tuvieran conocimiento y que pudieran haber sido causadas por el producto en estudio o su comparador.

3.9 Seguimiento y calendario de visitas

El seguimiento de los pacientes tras la intervención se llevó a cabo en 4 visitas. A continuación se describe los datos registrados en cada visita de seguimiento:

- Visita 2 (revisión al mes de la intervención):
 - Revisión clínica de la fístula: Supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
 - Evaluación y registro de acontecimientos adversos.
 - Revisión y registro de medicación concomitante si procede.
 - Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
 - Valoración del dolor mediante escala EV.
 - Valoración de la incontinencia mediante escala Wexner.
 - Revisión del informe del anatomopatólogo en caso de enviarse muestra para estudio durante la intervención.
 - Registro de complicaciones en el ingreso.
 - Registro de si ocurrió caída de tapón sellante y cuando ocurrió.
- Visita 3 (revisión a los 3 meses de la intervención):
 - Revisión clínica de la fístula: Supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
 - Evaluación y registro de acontecimientos adversos.
 - Revisión y registro de medicación concomitante si procede.

- Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
- Valoración del dolor mediante escala EV.
- Valoración de la incontinencia mediante escala Wexner.
- Visita 4 (revisión a los 6 meses de la intervención):
 - Revisión clínica de la fístula: Supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
 - Evaluación y registro de acontecimientos adversos.
 - Revisión y registro de medicación concomitante si procede.
 - Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
 - Valoración del dolor mediante escala EV.
 - Valoración de la incontinencia mediante escala Wexner.
 - Solicitud de EEA fin de estudio que se realizará al año de la intervención. Se informa al paciente del procedimiento y firma el consentimiento informado.
 - Se entrega test de calidad de vida (SF-36 versión 2) para que traiga relleno a la visita 5.
- Visita 5 (revisión al año de la intervención):
 - Revisión clínica de la fístula: Supuración o no, secreción de material seroso o no, cierre del OFE o no.
 - Evaluación y registro de acontecimientos adversos.
 - Revisión y registro de medicación concomitante si procede.
 - Revisión y registro de intervenciones concomitantes.
 - Valoración del dolor mediante escala EV.
 - Valoración de la incontinencia mediante escala Wexner.
 - Recogida del cuestionario de calidad de vida (SF-36 versión 2) cumplimentado.
 - Evaluación de los resultados de la EEA fin de estudio.

- Cierre del estudio.

En la siguiente tabla (tabla 4), se resumen el calendario de acontecimientos del estudio:

PROCEDIMIENTOS	V0 (-6 meses)	V1 (mes 0)	V2 (1 mes)	V3 (3 meses)	V4 (6 meses)	V5 (1 año)
Datos demográficos y antecedentes médicos	X					
Datos sobre la fístula	X					
Exploración física	X					
Criterios de selección	X					
Consentimiento informado	X					
Test de embarazo (si precisa)		X				
Cuestionario SF-36 V2	X					X
Cuestionario EVA	X		X	X	X	X
Cuestionario Wexner	X		X	X	X	X
EEA	X					X
Intervención quirúrgica		X				
Extracción sanguínea (PRGF)		X				
Revisión clínica de la fístula			X	X	X	X
Registro de acontecimientos adversos			X	X	X	X
Registro de medicación concomitante			X	X	X	X
Registro de intervención concomitante			X	X	X	X
Cierre del estudio						X

Tabla 4. Cronograma de acontecimientos.

3.10 Acontecimientos adversos

3.10.1 Aspectos generales

Un **acontecimiento adverso** es cualquier signo, síntoma o síndrome desfavorable y no intencionado producido durante el periodo de observación del ensayo clínico. La existencia de un acontecimiento adverso no implica su relación con el fármaco administrado en el estudio. Debido a que uno de los objetivos secundarios del estudio es valorar la seguridad del fármaco en investigación, los investigadores obtuvieron toda la información sobre los acontecimientos adversos ocurridos en todas las visitas mediante la exploración e interrogatorio al paciente. Se registraron todos los acontecimientos adversos y se realizó un seguimiento de la evolución de todos ellos.

El equipo investigador realizó un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que surgieron a lo largo del estudio, recogándose en el momento de la aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace de los mismos, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y la sustancia en estudio.

La recogida de los acontecimientos adversos se realizó mediante una pregunta genérica del tipo: ¿Ha notado algo desde la intervención? O la notificación espontánea del paciente.

Los acontecimientos adversos se clasificaron en base a su relación de causalidad. Para ello se utilizó una escala de puntos (sí o no). Se solicitó a los investigadores que indicaran si o no en respuesta a la pregunta, ¿considera usted que existe una posibilidad razonable de que el sellado haya producido el acontecimiento adverso?.

El acontecimiento adverso se clasificó también en base a su intensidad como:

- **Leve:** No causa limitación alguna para las actividades habituales. No requiere tratamiento adicional.

- **Moderado:** Causa cierta limitación de las actividades cotidianas y puede o no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.

- **Grave:** Produce incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obliga a tomar una actitud terapéutica adicional.

3.10.2 Instrucciones de notificación

En cada visita clínica después del tratamiento se le preguntó a cada paciente sobre los acontecimientos adversos y se registraron en el CRD de la siguiente forma:

- Descripción del acontecimiento.
- Fecha de inicio y finalización.
- Intensidad (leve, moderado o grave).
- Gravedad (grave o no grave según la definición).
- Relación causal con el tratamiento (sí o no).
- Acción tomada (ninguna, retirada del paciente, tratamiento requerido).
- Resultado del acontecimiento adverso (Recuperación, no recuperación, recuperación con secuelas, muerte).

Los acontecimientos adversos no graves se notificarán en el formulario de acontecimientos adversos de CRD (anexo 2) y los acontecimientos adversos graves serán notificados al promotor por fax o

correo electrónico, durante las 24 horas posteriores a tener conocimiento del mismo.

3.10.3 Reacciones adversas

Se consideró **reacción adversa** cualquier acontecimiento adverso que se recogió como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionado con el tratamiento en estudio. Se graduó en cinco categorías: definitiva, probable, posible, condicional e improbable. La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio fue responsabilidad del investigador principal del centro de investigación o de la persona designada por este. En general se consideró **reacciones adversas graves** y/o amenazantes para la vida todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Acontecimiento que cause fallecimiento del paciente.
- Acontecimiento que amenaza la vida del paciente.
- Acontecimiento que requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente.

Los acontecimientos adversos transitorios que se observaron en un estudio previo, después del procedimiento quirúrgico y el tratamiento con el producto de investigación incluyeron:

1. Efectos derivados de la extracción sanguínea: Los posibles efectos adversos en el caso de la extracción sanguínea son únicamente de carácter local y no deben ser considerados como reacciones adversas graves. Sin embargo, deben ser

cuidadosamente registrados en el correspondiente CRD. Cabe esperar los siguientes:

- Dolor moderado en zona de extracción.
- Mareo o desmayo en el momento de la extracción.
- Hematoma en el punto de punción.
- Sangrado en la zona de punción.
- Infección en la zona de punción.

2. Efectos derivados de la administración del producto (tanto PRGF como Tissucol®): Los posibles efectos adversos derivados de la infusión de PRGF son extremadamente improbables. Sin embargo, se estableció la vigilancia oportuna para la detección precoz de dichos efectos adversos. Los síntomas o procesos que se detallan a continuación se consideraron como efectos derivados de la administración del producto siempre que no hubiera transcurrido más de 1 mes tras el procedimiento de sellado:

- Dolor no controlado.
- Fiebre con clínica perianal.
- Secreción purulenta por el ano.
- Empastamiento moderado en la zona de inyección.
- Sensación de presión del esfínter que moleste o impida la defecación.
- Sangrado asociado al procedimiento de inyección.
- Hipersensibilidad frente a proteínas bovinas (aprotinina) o la aplicación repetida de Tissucol®.
- Incontinencia fecal de novo.

- Infección en la zona de inyección o adyacente (incluido el absceso que se abre espontáneamente).

Tras la inyección de los PRGF, vamos a considerar la aparición de nuevos abscesos como relacionados con el procedimiento o no en función de los parámetros que se describen a continuación.

- a. Tiempo transcurrido desde la administración del producto hasta la aparición del absceso.
- b. Lugar de la inyección de los PRGF.

Si ha tenido lugar un absceso en el primer mes tras la intervención en el mismo sitio de inyección del PRGF se considerará acontecimiento adverso relacionado con el procedimiento. Si ocurre durante el primer mes pero en un sitio diferente de la inyección, se considerará no relacionado con el procedimiento (estaría relacionado con un trayecto fastuoso no localizado en la visita de screening por lo que no puede ser tratado). Si ha tenido lugar un absceso después del mes del tratamiento en la zona de inyección se considerará no relacionado (relacionado con la no respuesta del tratamiento). Si tubo lugar después del primer mes en un lugar distinto al de la inyección, se considera no relacionado (probablemente en relación con un trayecto fastuoso no identificado en el screening).

Las siguientes circunstancias no se consideraron acontecimientos adversos:

- Procedimientos médicos o quirúrgicos: Sin embargo, el proceso que motive estos procedimientos, si se consideró acontecimiento adverso.
- Situaciones en las que no se produce una experiencia medica no deseada (ingreso hospitalarios por motivos sociales o por comodidad).
- Fluctuaciones previstas de cualquier enfermedad preexistente, en curso o detectada al comienzo del estudio y que no empeora.
- Elevaciones del dímero D: Durante un ensayo clínico con presentación congelada de Tissucol®, se observó dos casos de elevación de los niveles de dímero D de fibrina, pero no excedieron los niveles plasmáticos que ocurren después de la cirugía cardíaca que describe la literatura. El incremento postoperatorio de estos niveles, puede ser debido, al menos en parte, a la degradación del adhesivo de fibrina, y por tanto, no puede ser catalogado como reacción adversa.

3.10.4 Registro de embarazo

Hubo un caso de una paciente que quedó embarazada. Tras su notificación la paciente salió del estudio y se iniciaron visitas de seguimiento un mes tras el parto y posteriormente cada 6 meses hasta que finalizó el la lactancia. En cada visita de seguimiento del embarazo, se registraron los posibles acontecimientos adversos ocurridos en la madre y si existió alguna anomalía en el recién nacido.

3.11 Gestión de datos

Se ha creado un archivo de documentación para todos los datos, que se conservarán íntegros en papel y en soporte informático durante 15 años tras la finalización del estudio. Este archivo contiene los siguientes aspectos:

- Aprobación por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío del protocolo de investigación así como de la hoja de consentimiento informado.
- Copia del impreso del consentimiento informado y del protocolo de investigación aprobados.
- Cualquier correspondencia relativa al estudio con el promotor, durante el transcurso del mismo.
- Curriculum vitae del investigador principal y de los otros investigadores que formen el equipo investigador del hospital.
- Registro de firmas de los miembros del equipo de investigación.
- Comunicaciones de acontecimiento adversos graves.
- Lista de identidad de los participantes.
- Copias del CRD.

3.12 Aspectos éticos

3.12.1 Normas generales y particulares para los investigadores

Los investigadores han cumplido estrictamente a lo dispuesto en el protocolo del ensayo clínico, cumplimentando totalmente el CRD. El promotor obtuvo los permisos pertinentes. El investigador se aseguró de que el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

El protocolo de estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices de la legislación vigente, con respecto a las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la de los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (Anexo 3), revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio y Seúl (2008) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

3.12.2 Cumplimiento del protocolo y sus modificaciones

Todos los requisitos del protocolo fueron respetados y cumplidos. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen del Rocío y por la AEMPS. No se reclutó ningún paciente sin protocolo aprobado por los organismos mencionados.

3.12.3 Consentimiento informado

Todos los sujetos participantes, antes de iniciar el estudio, fueron informados y otorgaron su consentimiento por escrito. La hoja de consentimiento informado aparece en el anexo 3. Al participante se le entregó una copia de esta hoja de información para que la llevase consigo y se le informó que en cualquier momento podía revocar el consentimiento del estudio. Sólo se incluyeron pacientes que firmaron el consentimiento informado tras ser informados.

3.12.4 Dispositivos de seguridad y confidencialidad

Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio y sólo el investigador pudo acceder a conocer los datos personales del paciente así como su localización por si las autoridades necesarias lo solicitaran según los trámites de la legislación en vigor.

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio, es considerada confidencial y ha sido tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con su código de sujeto en el estudio. Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante del promotor o de las Autoridades Sanitarias han tenido acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los voluntarios.

3.13 Análisis de datos

3.13.1 Variables del estudio

3.13.1.1 Variables independientes

- **Sexo:** Varón (0) o mujer (1).
- **Edad:** Años cumplidos en la fecha de la visita de screening.
- **Índice de Masa Corporal (IMC):** expresado en Kg/m².
- **Hábito tabáquico:** si (1) o no (0).
- **Tiempo de evolución de la fístula:** En meses.
- **Tipo de fístula:** Según la EEA, FAIE, FATE, FASE, FAEE.
- **Número de drenajes de absceso perianal previo:** De 0 en adelante en función del número de veces que ha sido intervenido de absceso perianal.
- **Recidivas de la enfermedad fistulosa:** si(1) o no (0).
- **Número de recidivas de la enfermedad fistulosa:** De 0 en adelante según el número de recidivas.
- **Cirugía previa de la fístula:** si (0) o no(1).
- **Tipo de cirugía previa de la fístula:** Fistulotomía, Fistulectomía, Fistulectomía + sedal, colgajo de avance, ligadura interesfintérica, plugs, sellantes.

3.13.1.2 Variables dependientes

- **Eficacia:** Se definió clínicamente como:
 - **Respondedor (curación completa):** Se define cuando al cabo de 1 año posterior al sellado, el paciente no presenta supuración ni manchado por el OFE y este se encuentra totalmente reepitelizado. En el caso de haber sido tratados más de un trayecto, se considerará curación completa si todos los trayectos están cerrados y no supuran.
 - **Respondedor parcial (curación parcial):** Se define cuando al cabo de 1 año posterior al sellado, no presenta supuración ni manchado por el OFE pero este no se encuentra totalmente reepitelizado. En el caso de haber sido tratados más de un trayecto, se considerará curación parcial si al menos uno de los trayectos está cerrado y no supura aunque el resto de trayectos estén supurando o si alguno de los trayectos no supura aunque esté abierto, estando el resto supurando.
 - **Fracaso (no respondedor):** Se define cuando al cabo de un año posterior al sellado, el paciente presenta supuración y/o manchado por el OFE.
 - **Tiempo de curación completa:** Se definió como el tiempo transcurrido entre la aplicación del producto y la declaración de curación sin recurrencia posterior.
 - **Tiempo de mejoría:** Se definió como el tiempo transcurrido entre la aplicación del producto y declaración de la curación parcial sin recurrencia posterior.
 - **Incontinencia:** Fue evaluada mediante score de Wexner, teniendo en cuenta el estado basal del paciente.

- **Fiebre:** Se consideró fiebre a una temperatura axilar termometrada superior a 38°C.
- **Empastamiento:** Se consideró empastamiento cuando a la exploración clínica en la visita se evidenciaba un estado edematoso o de dureza superficial o profunda en la piel circundante al sitio quirúrgico.
- **Dolor:** Fue evaluado mediante la EVA, teniendo en cuenta el estado basal del paciente.
- **Supuración:** Se consideró supuración si durante la exploración clínica durante la visita, existió salida de forma espontánea o a la expresión de material purulento.
- **Manchado:** Se consideró manchado si durante la exploración clínica durante la visita, existió salida de forma espontánea o a la expresión de material seroso o serohemático.
- **Calidad de vida:** Fue evaluada mediante el cuestionario SF-36 versión 2, teniendo en cuenta el estado basal del paciente.
- **Expulsión de tapón sellante:** Se interrogó al paciente en la primera visita acerca de si había sentido o evidenciado la pérdida de un tapón sellante.

La **eficacia primaria** se midió en cada periodo de seguimiento (1, 3 y 6 meses). La **eficacia secundaria** se midió al cabo de un año de seguimiento del sellado.

- **Seguridad:** Se registraron si existieron complicaciones durante el ingreso hospitalario. Se valoró una vez tratado y en las sucesivas visitas programadas. Se definió como proceso seguro si durante el desarrollo y seguimiento en el estudio no se detectaron acontecimientos adversos graves que se puedan relacionar con la

terapia propuesta. Todos los acontecimientos adversos fueron recogidos durante el seguimiento en el mismo momento que la evaluación clínica. Se evaluó como incidencia acumulada de efectos adversos relacionados, aunque también se registraron y analizaron los no relacionados.

3.13.2 Grupos de datos analizados

Se definieron los siguientes subgrupos de análisis (ver ilustración 10):

- Grupo seguridad: Comprende todos los pacientes incluidos en el estudio que reciban el tratamiento del ensayo.
- Grupo por intención de tratar (IT): Comprende a todos los pacientes aleatorizados que han recibido el tratamiento del estudio y que cuentan con al menos un valor posbasal de la eficacia, con independencia del grado del cumplimiento del protocolo, incluyendo todos los abandonos prematuros, que se considerarán como fracasos del tratamiento.
- Grupo por intención de tratar modificado (ITM): Comprende todos los pacientes aleatorizados que han recibido el tratamiento del estudio y que han cumplido el seguimiento en distinto grado, habiendo acudido de manera invariable a la visita de seguimiento final, por lo que se ha podido analizar la eficacia final del tratamiento al año de seguimiento.
- Grupo conforme al protocolo (PP): Comprende todos los pacientes aleatorizados que cumplan el protocolo sin desviaciones importantes. Incluye a los pacientes que abandona

estudio por falta de eficacia o por un acontecimiento adverso relacionado como fracaso del tratamiento.

3.13.3 Tratamiento de datos y análisis estadísticos

Los datos fueron introducidos en programas de entradas de datos que garantizan la integridad de la información. Para ello, se han utilizado programas que cumplen con las directivas de validación de datos y software publicados por las agencias reguladoras. Se ultimó el plan de análisis antes del cierre de la base de datos.

Para cada grupo, se procedió al análisis descriptivo de las variables cuantitativas mediante medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles, el intervalo de confianza bilateral al 95% y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25-P75], según asimetría de las mismas.

Las variables cualitativas se resumen en una tabla que incluye las frecuencias absolutas y porcentajes.

Se verificó la hipótesis de normalidad de la variable de eficacia mediante la prueba de Shapiro-Wilks, así como la hipótesis de homocedasticidad mediante el test de Levene.

Para analizar las variables cuantitativas según los grupos de estudios se utilizaron la U Mann-Whitney o t de Student, dependiendo de la normalidad de las variables. Para determinar las variaciones pre-post en cada uno de los grupos se realizó el test de Wilcoxon.

Para determinar la relación de las tasas de incidencia de la curación según los grupos se usó el test de la chi-cuadrado o el test de Fisher, según proceda.

Para determinar los cambios en la calidad de vida intragrupo utilizamos el test de Wilcoxon o la t de Student para medidas repetidas. Para determinar las diferencias en la calidad de vida intergrupos se utilizó la U de Mann-Whitney o t de Student.

Para evaluar el tiempo hasta que se produce la curación (curación total + curación parcial) se han utilizado curvas de Kaplan Meier.

Para el análisis de datos se utilizó el paquete IBM®SPSS® Statistics 19. Consideramos significancia estadística $p < 0.05$.

Se definieron los siguientes poblaciones de análisis:

1. **Intención de tratar (IT):** Comprende todos los pacientes aleatorizados que recibieron el tratamiento del estudio y que contaron con un valor postbasal de la eficacia, con independencia del grado de cumplimiento del protocolo, incluyendo todos los abandonos prematuros, que se consideraron fracasos del tratamiento según el método por IT.
2. **Conforme al protocolo (PP):** Comprende todos los pacientes aleatorizados que cumplieron el protocolo sin desviaciones importantes. Este análisis incluye a los pacientes que abandonen por falta de eficacia o un acontecimiento adverso relacionado como fracaso del tratamiento.

Los **datos demográficos** y las **características basales** se resumieron de forma descriptiva para cada una de las poblaciones IT, ITm y PP.

El **análisis de la eficacia** se realizó en las poblaciones IT, ITm y PP. En el análisis principal de eficacia se presentaron las tasas de remisión de la fístula perianal.

En **análisis de seguridad** se realizó según las siguientes mediciones:

- Incidencia de acontecimientos adversos.
- Incidencia de acontecimientos adversos relacionados.
- Incidencia de acontecimientos adversos graves.
- Incidencia de acontecimientos adversos que motiven la retirada.
- Incidencia de hallazgos clínicos en la exploración física, constantes vitales o pruebas analíticas si existieran.

Todos los acontecimientos adversos se resumen utilizando estadísticos descriptivos. Los estadísticos descriptivos de todas las variables de seguridad, incluyen el número total de pacientes y el número que experimenta el acontecimiento adverso por sistema corporal empleando la terminología del diccionario MedDRA. Se han realizado intervalos de confianza para la tasa de complicaciones. Todos los análisis de seguridad se evaluarán con un valor de p bilateral <0.05 .

4. Resultados

En el periodo comprendido entre diciembre de 2014 febrero de 2016 se seleccionaron (visita 0) a **66** pacientes, según los criterios de inclusión y exclusión inicialmente evaluados. Todos fueron randomizados y programados para cirugía según correspondió a el grupo de tratamiento o al de control (visita 1). En esta visita, de nuevo se evaluó su **elegibilidad**, de manera que la exploración bajo anestesia de la fistula podía determinar finalmente que fuera tratado o no el paciente. Finalmente **56 pacientes** fueron sometidos al tratamiento propuesto de forma aleatoria, a veinticuatro le correspondió tratamiento con fibrina y a 32 con plasma enriquecido; diez fueron descartados.

Población intención de tratar (IT): corresponde a los pacientes tratados en los que al menos se ha realizado una visita de seguimiento. Los **56 pacientes** tratados corresponden a esta población, ya que todos acudieron al menos a una visita de revisión tras realizar el tratamiento. Durante todo el seguimiento, sólo 3 pacientes tratados con fibrina y otros tantos tratados con PRGF, abandonaron el estudio sin completar todas las visitas. En los pacientes tratados con fibrina, el motivo de interrupción del seguimiento fue: en dos pacientes debut de una enfermedad de Crohn no conocida previamente y en otra paciente embarazo (a pesar de haber firmado en el consentimiento que debía evitarlo durante el periodo de seguimiento). En los pacientes tratados con PRGF, la salida del estudio tuvo lugar en dos pacientes porque dejaron de acudir a las visitas de seguimiento motu proprio y un caso fue retirado del estudio a criterio del investigador principal dada la complejidad del caso en su proceso evolutivo.

Población análisis por intención de tratar modificado (ITm): corresponde a los pacientes que acudieron a la visita de evaluación final - al año-. Esta población la conforman **50 pacientes**, de los cuales a 21 se le aplicó el adhesivo fibrina y a 29 a los que se le aplicó plasma enriquecido.

Población análisis por protocolo (PP): corresponde a los pacientes que completaron el estudio realizando todas las visitas previstas, sin desviaciones del protocolo. Esta población está compuesta por **35 pacientes**, diecisiete tratados con fibrina y dieciocho tratados con plasma enriquecido.

En el diagrama de flujo del estudio (ilustración 19), se puede observar los datos anteriormente expuestos.

En los siguientes apartados realizaremos un análisis específico por cada población de análisis (IT, ITm, PP). Del mismo modo, se analizarán los resultados por tratamiento empleado en cada grupo de pacientes (grupo fibrina y grupo PRGF).

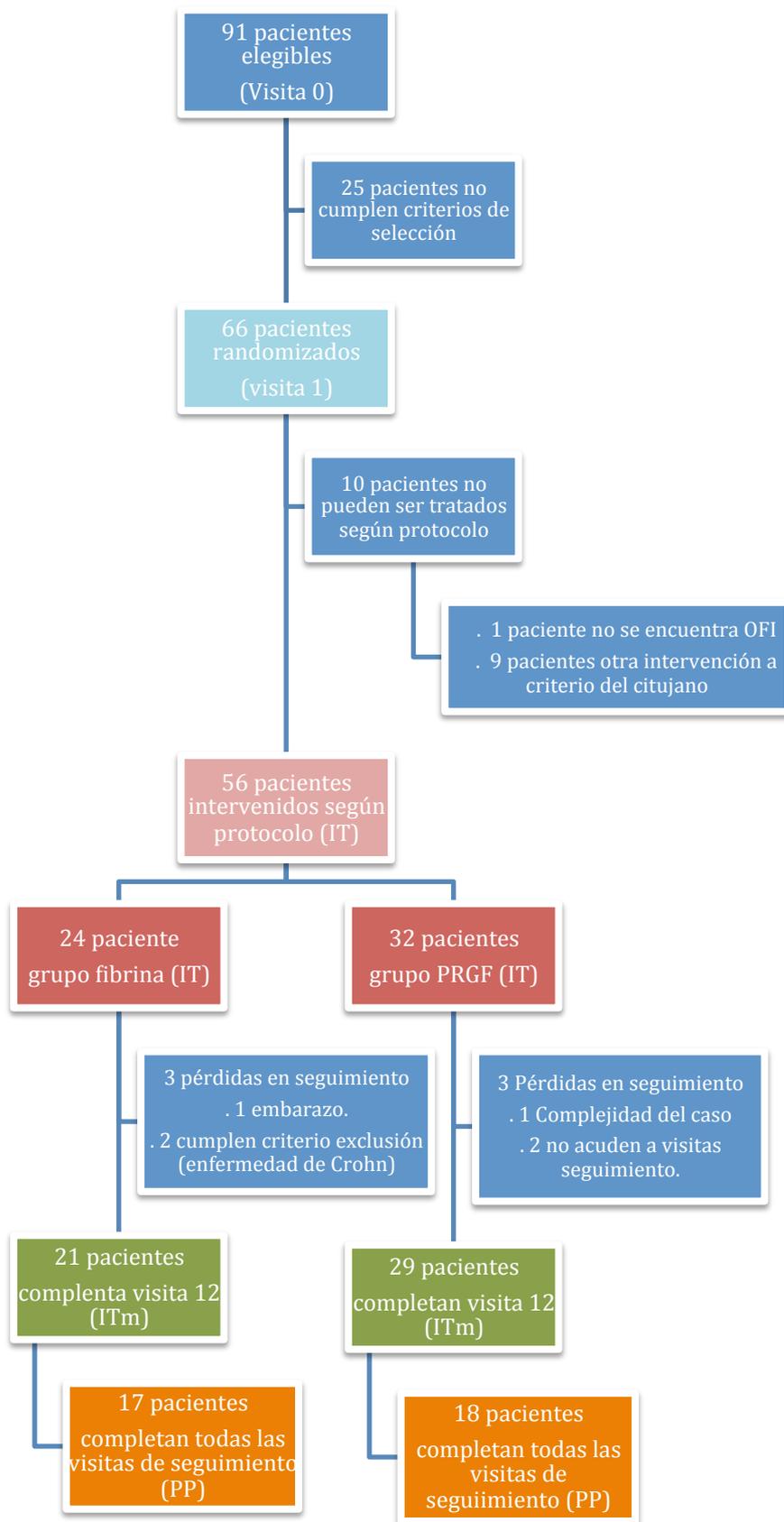


Ilustración 20. Diagrama de flujo del estudio. Población de análisis IT, ITm y PP.

4.1. Datos basales

4.1.1 Datos demográficos

Se han analizado los datos demográficos de los pacientes por cada población de análisis (IT, ITm, PP). Los datos se resumen en la siguiente tabla (tabla 5).

Hemos realizado un estudio inferencial (prueba Chi-cuadrado de Pearson para variables con distribución normal, prueba de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal) con el fin de observar si existen diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento y así determinar la homogeneidad de las muestras.

	1.3.11 POBLACIÓN IT (n=56)			1.3.12 POBLACIÓN ITm (n=50)			1.3.13 POBLACIÓN PP (n=35)		
	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*
SEXO (%)	54'2 H	81'2 H	0'029	52'2 H	78'6 H	0'047	50 H	71'4 H	0'199
	45'8 M	18'8 M		47'8 M	21'4 M		50 M	28'6 M	
EDAD ¹ (años)	47'96± 13'46	50'28± 13'22	0'502	47'39± 13'47	50'46± 13'85	0'394	48'71± 14'26	48'19± 12'59	0'960
IMC ¹ (Kg/m ²)	28'66± 7'37	30'3± 6'72	0'312	28'87± 7'46	30'47± 17'1	0'394	30'21± 8'79	30'06± 7'89	0'987
ASA (%)	ASA I 25 ASA II 66'7 ASA III 8'3	ASA I 37'5 ASA II 46'9 ASA III 15'6		ASA I 26'1 ASA II 65'2 ASA III 8'7	ASA I 35'7 ASA II 46'4 ASA III 17'9		ASA I 21'4 ASA II 64'3 ASA III 14'3	ASA I 33'3 ASA II 47'6 ASA III 17'1	
FUMADOR (%)	41'7	56'3	0'280	43'5	52'6	0'473	42'9	61'9	0'268
ANTI- AGREGANTES (número de pacientes)		3 pacientes	0'252		2 pacientes	0'495		2 pacientes	0'506

Tabla 5. Datos demográficos por cada población de pacientes analizados.

(H: Hombres; M: Mujeres).

1: media ± desviación típica.

*: prueba Chi-cuadrado de Pearson, prueba de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal, con significación estadística para $p < 0'05$, en rojo.

Podemos observar como en las tres poblaciones de estudio, los pacientes han sido homogéneos salvo en lo referente al **sexo**, donde existen diferencias estadísticamente significativas en la población IT e ITm, siendo mayor el número de pacientes de sexo masculino pertenecientes al grupo PRGF.

Tan sólo 3 pacientes perteneciente a la población IT (2 en la población ITm y 2 en la población PP) incluían entre su tratamiento habitual los antiagregantes. Estos pacientes abandonaron el uso de los

mismos desde una semana antes a una semana después de la intervención. Todos los pacientes pertenecían al grupo PRGF, pero dado el escaso número de pacientes en terapia con antiagregantes, no se han establecido diferencias entre grupos.

4.1.2 Datos de la fístula y sintomatología

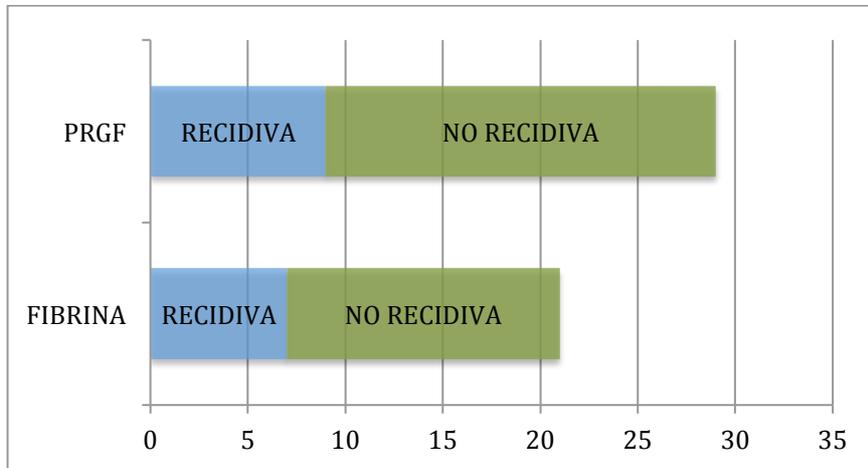
4.1.2.1 Datos de la fístula y sintomatología en la población IT

En primer lugar, realizaremos un análisis pormenorizados de los datos de la fístula y la sintomatología que presentaban los pacientes en la visita de selección en la población de estudio IT.

La mediana de **meses de evolución** de la fístula para el grupo fibrina fue de 24 meses (7-60) y para el grupo PRGF fue de 24 meses (5-120), sin existir diferencias entre grupos ($p=0'154$).

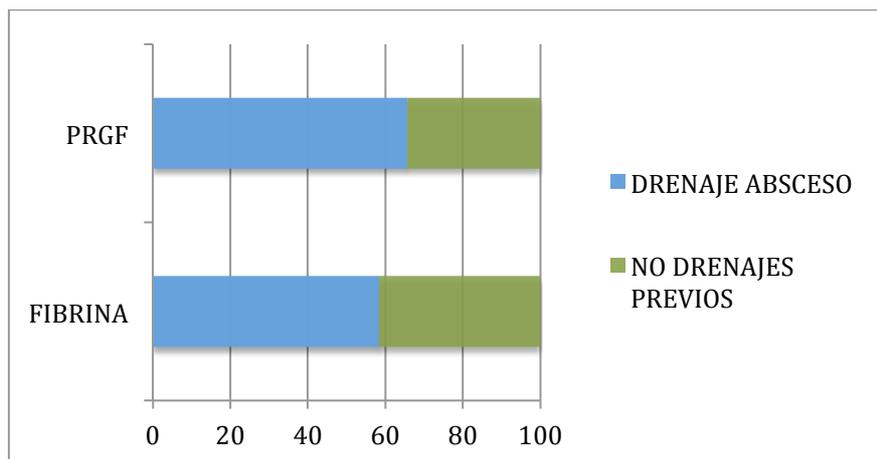
Dieciocho pacientes de los tratados (32'1%), presentaron una fístula **recidivada**. En 13 de los 18 pacientes, se trataba de una primera recidiva. En solo 3 pacientes de los 18, se trataba de una segunda recidiva tras el intento fallido de dos tratamientos previos. Los tratamientos en estos pacientes habían sido: 3 fistulotomías, 1 fistulectomía, 5 fistulectomías con colocación de sedal, 1 sellado y 9 pacientes no especifican el tipo de cirugía previa. Del grupo fibrina, el 33'3% presentó una fístula recidivada así como en el 31'3% de los casos del grupo PRGF. No existen diferencias

entre grupos en el número de recidivas que presentaban los pacientes antes de ser tratados ($p=0'869$).



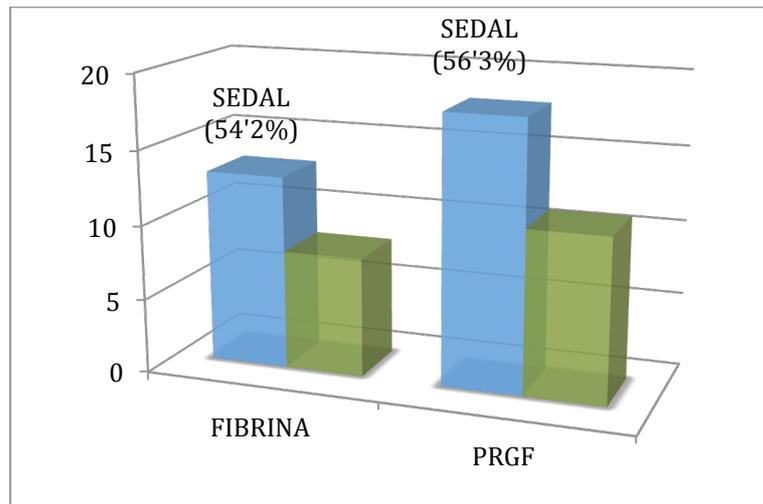
Gráfica 1. Distribución de la población de análisis IT según la existencia de recidivas en cada grupo.

En 35 pacientes (62'5%) se había realizado al menos un **drenaje de un absceso perianal** previamente. De manera que hubo 14 pacientes (58'3%) en el grupo fibrina y 21 (65'6%) en el grupo PRGF (gráfica 2).



Gráfica 2. Pacientes a los que se le ha realizado drenaje de absceso perianal en una o más ocasiones, previo a la intervención. Análisis en la población IT por grupos de tratamiento.

Treinta y un pacientes (55'4%) portaban **sedal en el momento de la cirugía**, 13 pacientes (54'2%) del grupo fibrina y 18 (56'3%) del grupo PRGF. No se encontraron diferencias entre grupos de tratamiento en este sentido($p=0'877$).



Gráfica 3. Porcentaje de pacientes que presentaban sedal en el momento de la cirugía en la población de análisis IT y por grupos de tratamiento.

Al analizar la sintomatología que presentaban los pacientes cuando fueron evaluados en la visita 0, se observó que 22 pacientes (43'14%) presentaron **supuración** (13 pacientes – 56'5% del grupo fibrina y 9 pacientes – 32'1% del grupo PRGF). Veintisiete pacientes (52'9%) presentaron **secreción de material seroso** a través del OFE (9 – 39'1% del grupo fibrina y 18 – 64'3% del grupo PRGF).

Cuarenta y ocho pacientes (94'11%) presentaron un único **trayecto fistuloso**. Tan solo dos pacientes del grupo fibrina (8'7%) y un paciente (3'6%) del grupo PRGF presentaron 2 trayectos fistulosos.

Al analizar la **localización del OFE**, encontramos que 32 pacientes (57'14%) tuvieron un OFE en localización anterior y 24 (42'86%) en localización posterior. Del grupo fibrina, 16 (69'56%) presentaron OFE en posición anterior y 7 (30'43%) presentaron OFE en localización posterior. En el grupo PRGF, 15 pacientes (53'57%) presentaron OFE en localización anterior y 13 (46'43%) en localización posterior.

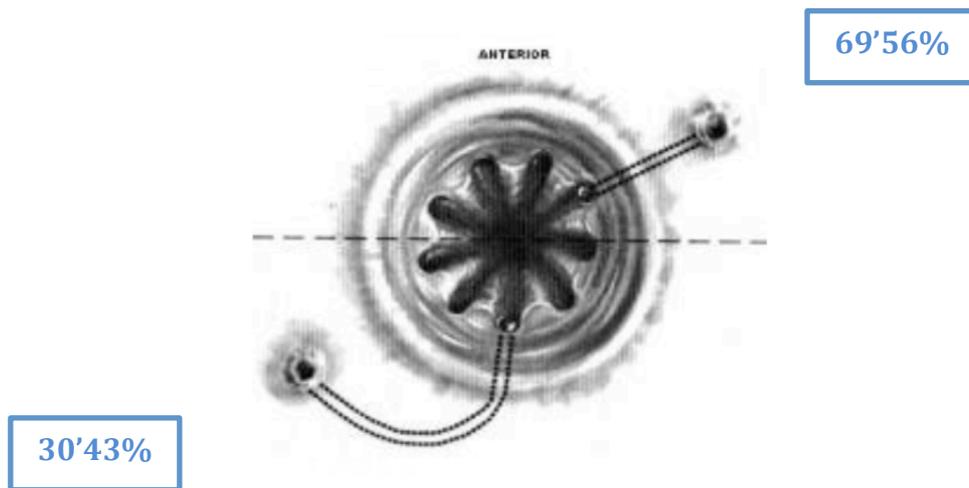


Ilustración 21. Posición del OFE en población de análisis IT en el grupo fibrina.

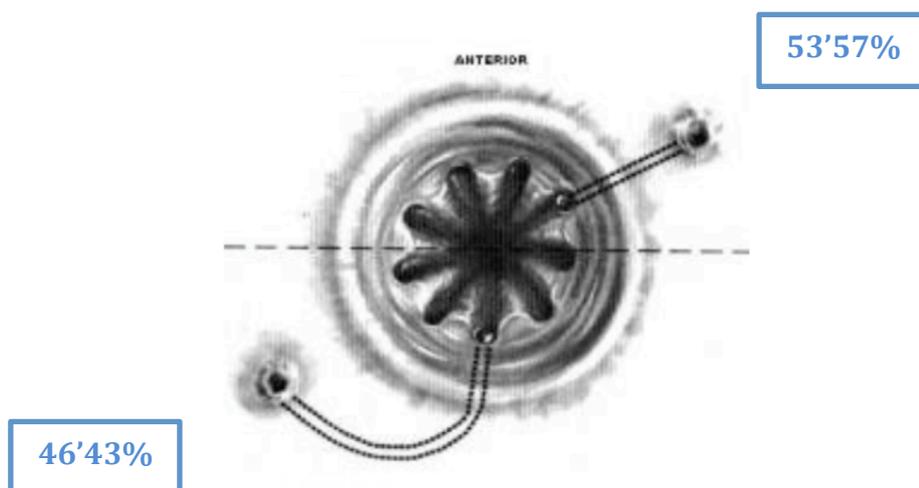
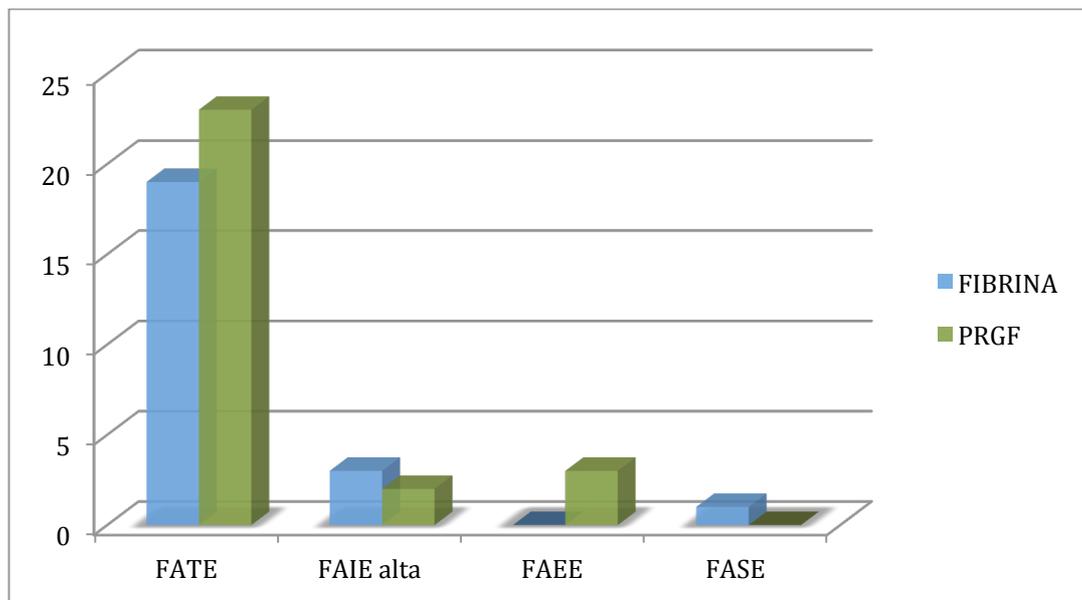


Ilustración 22. Posición del OFE en la población de análisis IT en el grupo PRGF.

La **distancia** media del **OFE al margen anal** fue de 2'65 cm \pm 1'54 para el grupo fibrina y de 2'61 cm \pm 1'32 para el grupo PRGF. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0'531$).

En 17 pacientes (33'3%) no se logró palpar el **OFI** en el tacto rectal (8 pacientes - 34'8% del grupo fibrina y 9 pacientes - 32'1% del grupo PRGF). En 21 pacientes (37'5%) se palpó en localización anterior (9 pacientes - 39'13% del grupo fibrina y 12 pacientes - 42'86% del grupo PRGF). Los 18 pacientes restantes (32'14%), presentaron un OFI en localización posterior.

Teniendo en cuenta la ecografía endoanal en la visita 0 en el grupo de análisis IT, la mayoría, 42 pacientes (82'4%), presentaron una **fístula transesfinteriana** (19 pacientes – 82'6% en el grupo fibrina y 23 pacientes – 82'1% en el grupo PRGF). Cinco pacientes (9'8%) presentaron una **fístula interesfinteriana alta** (tres pacientes – 13% pertenecientes al grupo fibrina y dos pacientes – 7'1% del grupo PRGF). Tres pacientes (5'9%) presentaron una **fístula extraesfinteriana** (los tres pertenecientes – 10'7% del grupo PRGF). Tan solo un paciente (2%) del grupo fibrina presentó una **fístula supraelevadora**.



Gráfica 4. Tipos de fístula en la población de análisis IT y su distribución por grupos de tratamiento.

De los 56 pacientes la población de análisis IT, siete pacientes (13'7%) presentaron una **colección menor a 2 cm** en la ecografía realizada previa a la consulta de selección, 4 pacientes (17'4%) del grupo fibrina y 3 pacientes (10'7%) del grupo PRGF. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0'447$).

4.1.2.2 Datos de la fístula y sintomatología en las poblaciones de análisis ITm y PP

Una vez analizada en profundidad las características de la fístula y la sintomatología presentada por los pacientes en la población de análisis más amplia, la población IT, resumiremos los resultados de la población ITm y PP en la siguiente tabla (tabla 6).

Datos de la fístula y sintomatología

	POBLACIÓN IT (n=56)			POBLACIÓN ITm (n=50)			POBLACIÓN PP (n=35)		
	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*
Meses de evolución (mediana) ¹	24 (14'25-34'50)	24 (19'00-48'00)	0'154	24 (14-36)	30 (22'5-57)	0'087	24 (12-36)	30 (20-60)	0'317
Recidiva (%)	33'3	31'3	0'869	34'8	32'1	0'842	50	38'1	0'486
Drenaje de abscesos (%)	58'3	65'6	0'765	56'5	67'9	0'663	57'1	61'9	0'767
Sedal previo (%)	54'2	56'3	0'877	52'2	57'1	0'723	50	57'1	0'678
Supuración (%)	56'5	32'1	0'139	56'5	32'1	0'080	64'3	33'3	0'072
Secreción serosa (%)	39'1	64'3	0'122	39'1	64'3	0'073	35'7	61'9	0'129
Número trayectos (%)	1T 95'7 2T 4'3	1T 96'9 2T 3'1	0'999	1T 91'3 2T 8'7	1T 96'4 2T 3'6	0'583	1T 100	1T 100	0'999
Localización del OFE (%)	Anterior 69'6 Posterior 30'4	Anterior 53'6% Posterior 46'4	0'765	Anterior 69'6% Posterior 30'4	Anterior 57'1 Posterior 42'9	0'656	Anterior 71'4 Posterior 28'6	Anterior 76'2 Posterior 23'8	0'400
Distancia al OFE (media en cm) ²	2'65 ± 1'54	2'61 ± 1'32	0'531	2'64 ± 1'51	2'63 ± 1'61	0'433	2'59 ± 1'59	2'55 ± 1'32	0'387

OFI (%)	No se palpa 34'8	No se palpa 32'1		No se palpa 34'8	No se palpa 32'1		No se palpa 35'7	No se palpa 28'6	
	Anterior 39'1	Anterior 42'7		Anterior 39'1	Anterior 39'3		Anterior 31'5	Anterior r	
	Posterior 26'1	Posterior 25'2		Posterior 26'1	Posterior 28'6		Posterior 32'8	Posterior 47'7	
								or 23'7	
Tipo de fistula (%)	FATE 82'6	FATE 82'1	0'730	FATE 82'6	FATE 82'1	0'990	FATE 71'4	FATE 85'7	0'401
	FAIE 13	FAIE 7'1	0'642	FAIE 13	FAIE 7'1	0'647	FAIE21'4	FAIE 0	0'056
	FASE 10'7	FAIE 7'1	0'429	FASE 4'3	FAIE 0	0'51	FASE7'1	FAIE 0	0'400
	FAEE 0	FAEE 0	0'627	FAEE 0	FAEE 10'7	2	FAEE 0	FAEE 0	0'259
		FAEE 10'8						FAEE 14'3	
Colección <2cm (%)	17'4%	10'7%	0'447	17'4%	10'7%	0'687	28'6%	9'5%	0'191

Tabla 6. Datos de la fístula y sintomatología en las distintas poblaciones de análisis (IT, ITm y PP).

1: mediana (rango intercuartílico).

2: media \pm desviación típica.

*: prueba Chi-cuadrado de Pearson, prueba de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal, con significación estadística para $p < 0'05$).

4.1.3 Escala analógica del dolor, test de Wexner y test de calidad de vida

A todos los pacientes se re realizó un test de **EVA, Wexner y calidad de vida** en la valoración inicial.

En la población IT, la mediana del test de EVA previo a la cirugía para el grupo fibrina fue de 4 (0-6'75) y para el grupo PRGF, fue de 0 (0-4). No se han observado diferencias significativas entre grupos ($p=0'179$). La mediana del **Wexner** previo a la cirugía para el grupo fibrina fue de 0 (0-4) y para el grupo PRGF fue de 0 (0-6'75). Tampoco se observaron diferencias significativas entre grupos en este parámetro ($p=0'927$).

En las siguientes tablas podemos observar el valor medio del EVA y del test de Wexner (tabla7) en las distintas poblaciones de análisis (IT, ITm y PP).

		EVA ¹	WEXNER ¹
IT	FIBRINA	4 (0-6'75)	0 (0-4)
	PRGF	0 (0-4)	0 (0-6'75)
	p	0'179	0'927
ITm	FIBRINA	4 (0-7)	0 (0-4)
	PRGF	2'5 (0'25-4'75)	0 (0-6'75)
	p	0'171	0'893
PP	FIBRINA	4'5 (0-7)	1 (1-11)
	PRGF	2 (0'5-5'5)	0 (0-7)
	p	0'538	0'659

Tabla 7. EVA y Wexner medio en la visita de selección.

1: mediana (Rango intercuartílico)

En las siguiente tabla (tabla 8) se exponen los resultados expresados por los pacientes en cuanto a su **calidad de vida (Test SF36-V2)** en la visita de selección. Describiremos la puntuación media (0-100) de cómo valora cada persona distintos aspectos sobre su salud (función física, rol físico, rol

emocional, funcionamiento social, salud mental, sensación de dolor, vitalidad, salud general). Estos datos quedan resumidos en dos escalas normalizadas para componentes físicos y mentales. Posteriormente representamos estos datos en dos gráficas, donde se mostrarán los resultados para la población de análisis IT (gráfica 5 y 6). Como podemos comprobar, no se han descrito diferencias significativas en la calidad de vida entre grupos.

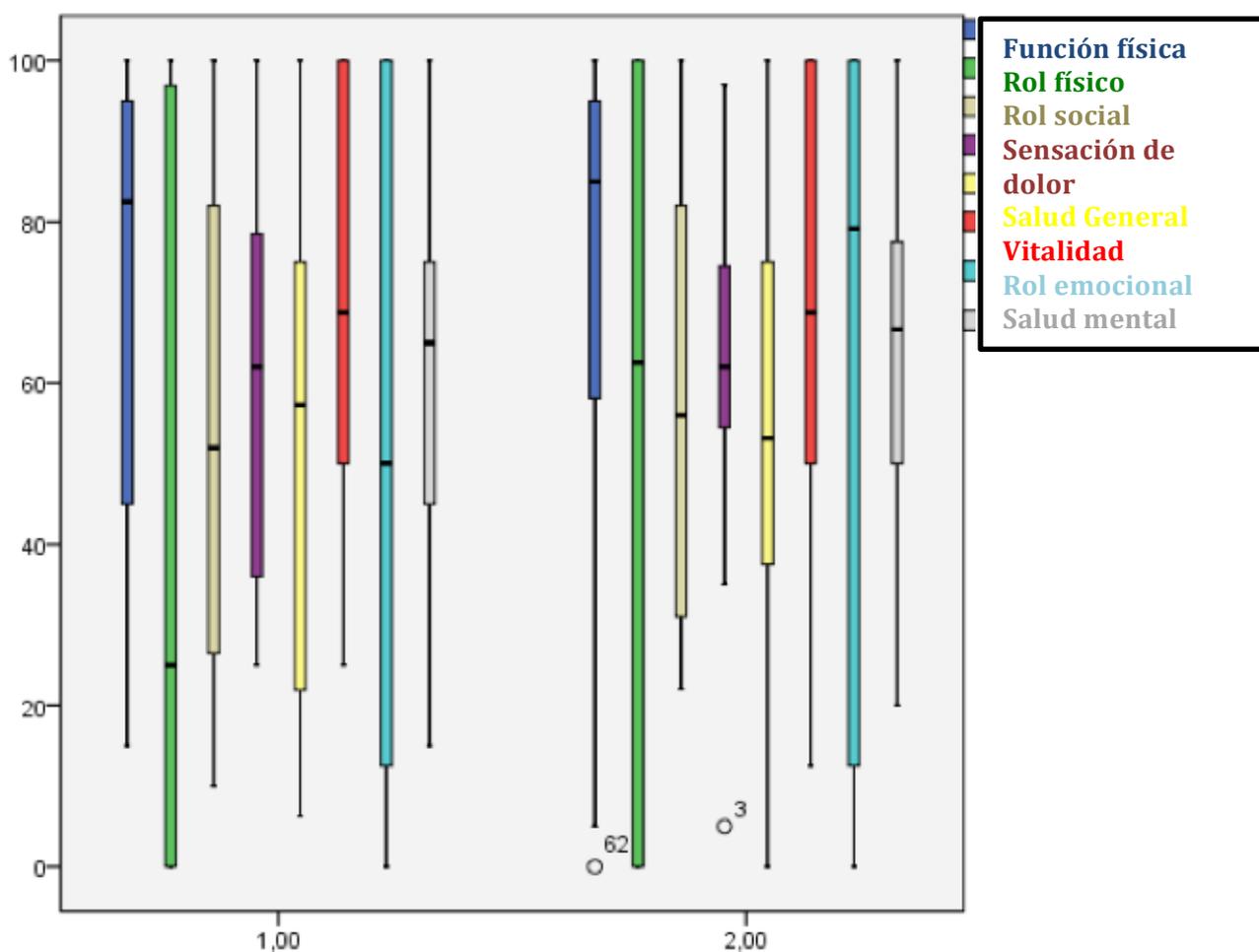
Valoración media (0-100) de aspectos relacionados con la salud en la visita 0

	POBLACIÓN IT (n=56)			POBLACIÓN ITm (n=50)			POBLACIÓN PP (n=35)		
	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*
Función física	71'57 ± 28'36	72'33 ± 30'48	0'783	70'34 ± 28'33	74'62 ± 28'25	0'498	60'56 ± 30'65	74'49 ± 30'59	0'144
Rol físico	44'79 ± 44'87	52'93 ± 45'43	0'383	45'65 ± 45'67	54'02 ± 46'87	0'379	33'04 ± 43'75	51'79 ± 46'94	0'227
Rol emocional	54'86 ± 42'70	60'94 ± 42'78	0'628	56'16 ± 43'17	60'12 ± 44'23	0'720	40'48 ± 43'71	60'32 ± 43'21	0'205
Funcionamiento social	72'92 ± 24'36	69'53 ± 26'91	0'609	73'91 ± 24'40	70'54 ± 27'47	0'661	71'43 ± 25'20	70'24 ± 29'18	0'654
Salud mental	59'11 ± 24'73	62'00 ± 21'92	0'623	58'81 ±25'34	61'00 ± 22'60	0'756	49'13 ± 25'10	62'35 ± 22'48	0'133
Sensación de dolor	55'7 ± 29'98	55'56 ± 27'41	0'993	55'48 ± 30'63	57'89 ± 27'77	0'746	49'71 ± 35'45	55'81 ± 29'79	0'362
Vitalidad	54'08 ± 30'85	54'95 ± 26'77	0'829	53'99 ± 31'54	55'85 ± 28'44	0'970	43'90 ± 33'14	54'46 ± 29'47	0'380
Salud general	60'46 ± 22'59	64'22 ± 19'75	0'566	59'96 ± 22'96	64'36 ± 20'57	0'474	57'29 ± 26'89	64'62 ± 21'69	0'308
Escala normalizada de componentes físicos	41'86 ± 9'70	44'46 ± 10'82	0'379	41'41 ± 9'73	45'5 ± 10'18	0'172	38'24 ± 10'65	44'47 ± 10'60	0'062
Escala normalizada	39'44 ±	41'84 ±	0'552	39'81 ±	41'19 ±	0'748	33'86 ±	41'48 ±	0'199

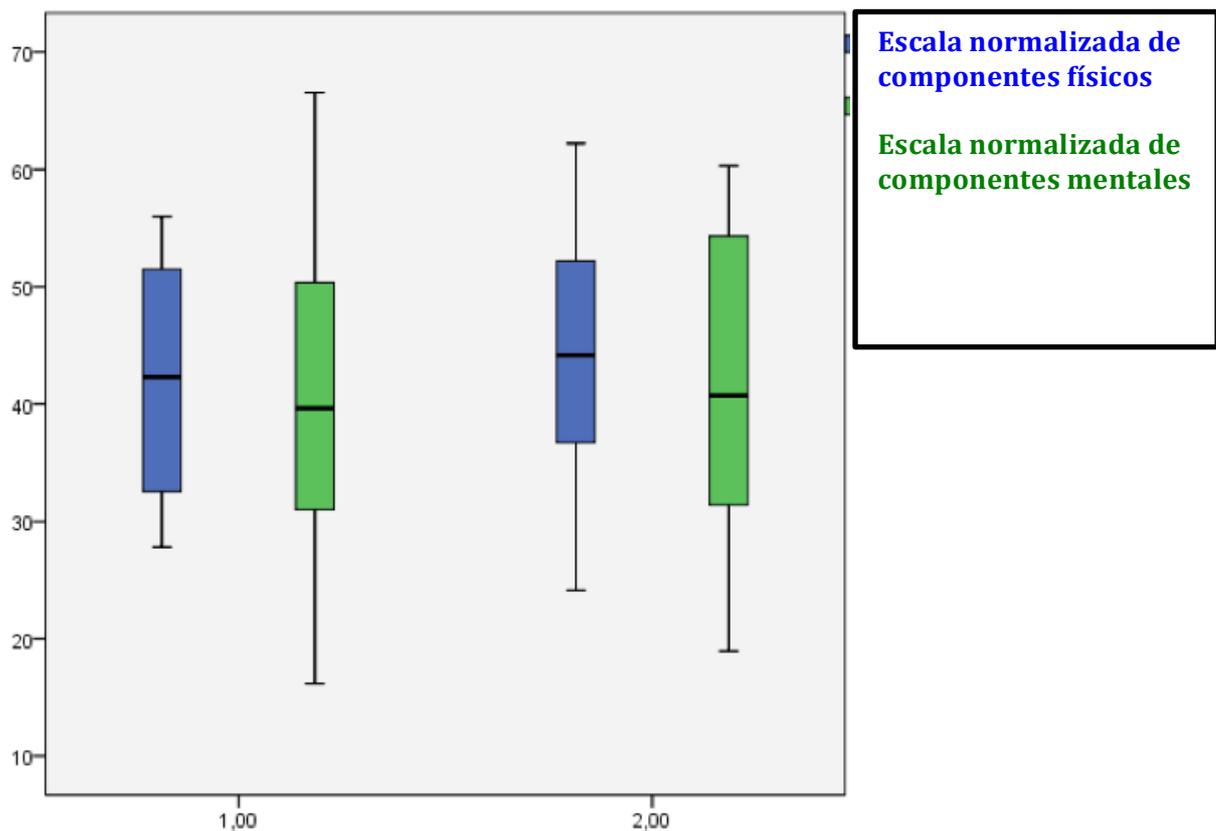
de componentes mentales	14'88	13'64	15'17	14'00	14'89	14'26
-------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabla 8. Calidad de vida en visita de selección. Valoración media de distintos aspectos relacionados con la salud (media \pm desviación típica). Puntuación 0-100.

*: prueba t de Student para variables con distribución normal, prueba de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal, con significación estadística para $p < 0,05$.



Gráfica 5. Calidad de vida en visita de selección para la población IT.



Gráfica 6. Calidad de vida en visita de selección para la población IT.

4.2 Datos sobre la intervención

En el **análisis de factibilidad**, encontramos que del total de los 66 pacientes incluidos en el estudio y randomizados, en 10 (17'86%), no fue posible realizar el procedimiento según protocolo. En 56 casos (82'14%) el procedimiento se realizó según el protocolo y sin incidencias. Un paciente no fue factible por no encontrarse el OFI durante la intervención (criterio de exclusión, fallo en la selección) y en los otros 9 casos, la intervención no fue factible por someterse a un procedimiento distinto a criterio del

cirujano en función de los hallazgos intraoperatorios. Los procedimientos realizados fueron: 3 fistulotomías, 4 fistulectomías, una fistulectomía parcial con colgajo de avance mucoso y un drenaje de absceso isquiorrectal con colocación de sedal. Por tanto, estos pacientes deben de contabilizarse como un fallo en el screening, no como pacientes en los que no es posible realizar la intervención.

En los pacientes en los que se realizó el procedimiento, el **tiempo medio de cirugía** fue de $31 \pm 13'08$ minutos para el grupo fibrina y de $26'25 \pm 10'03$ minutos para el grupo PRGF.

En todos los pacientes se procedió al **tratamiento** de un **trayecto** fistuloso durante la cirugía salvo en un paciente por cada grupo en los que se realizaron el tratamiento de dos trayectos fistulosos.

Ningún paciente tuvo **complicación intraoperatoria**. Un paciente del grupo fibrina presentó dolor abdominal postoperatorio relacionado con la posición en quirófano y un paciente del grupo PRGF presentó dorsalgia en relación con la anestesia raquídea. Ambos, cedieron con tratamiento analgésico estándar.

En el postoperatorio inmediato, algunos pacientes refirieron **expulsar un tapón o gelatina**. Se ha analizado los pacientes que expulsaron el tapón en las poblaciones de estudio IT, ITm y PP. Para simplificar, resumiremos los resultados de la población IT. Seis pacientes del grupo fibrina (25%) y 4 del grupo PRGF (12'9%) expulsaron un tapón en el postoperatorio. En el grupo fibrina 2 pacientes (8'3%) expulsaron dicho

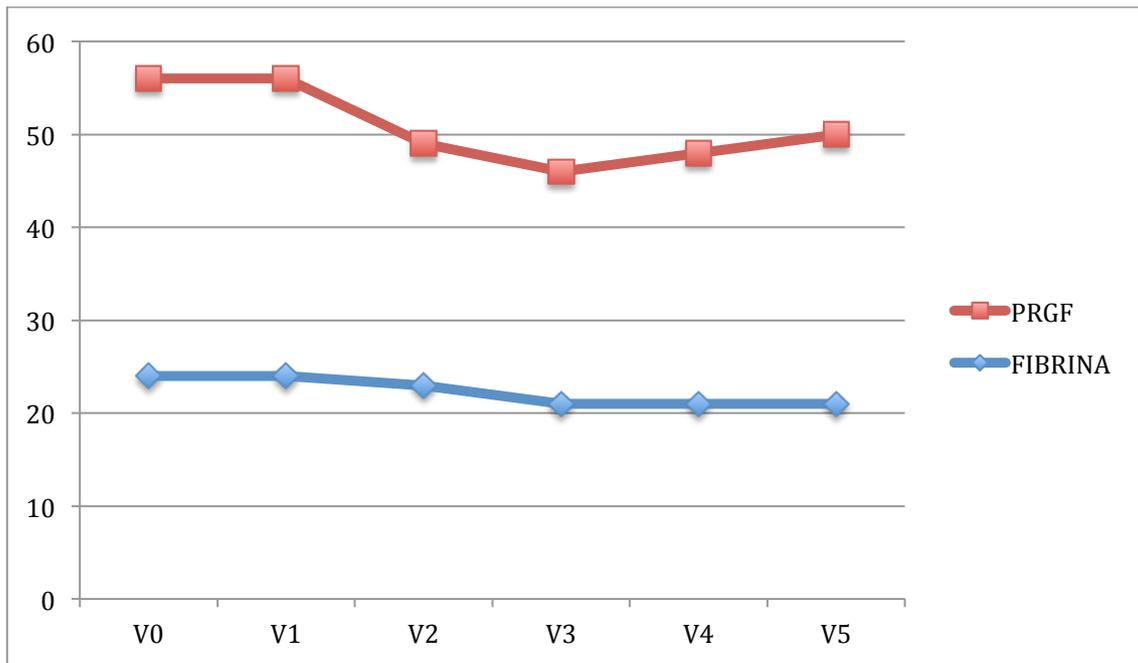
tapón en el segundo día postquirúrgico, uno (4'2%) al tercer día y dos (8'3%) a los 7 días de la cirugía. En el grupo PRGF, un paciente (1'8%) expulsó el tapón en el primer día postquirúrgico, otro paciente (1'8%) en el tercer día y dos pacientes (3'2%) al séptimo día.

4.3 Cumplimiento en el seguimiento

Hemos querido analizar cual ha sido el cumplimiento del seguimiento de los pacientes por grupo de tratamiento. Para ello hemos analizado el porcentaje de pacientes que acudió a cada consulta. El cumplimiento de las visitas de seguimiento se resume en la siguiente tabla y se representa en la gráfica 7:

	V0 (Selección)	V1 (Intervención)	V2 (1 mes)	V3 (3 meses)	V4 (6 meses)	V5 (12 meses)
FIBRINA	24 (100%)	24 (100%)	23 (95'83%)	21 (87'5%)	21 (87'5%)	21 (87'5%)
PRGF	32 (100%)	32 (100%)	26 (81'25%)	25 (78'13%)	27 (84'38%)	29 (90'63%)

Tabla 9. Cumplimiento del seguimiento.



Gráfica 7. Cumplimiento del seguimiento.

4.4 Registro de medicación concomitante e intervenciones concomitantes

4.4.1 Registro de medicación concomitante

Se ha analizado la medicación concomitante que los pacientes de la población de seguridad tomaron durante el periodo de seguimiento (tabla 10):

VISITA	CASO	GRUPO	FÁRMACO	MOTIVO	DOSIS	VÍA	DURACIÓN
Visita 2 (1 mes)	6	FIBRINA	Moxifloxacino	Bronquitis	400mg/24h	Oral	5 días
	6	FIBRINA	Budesonida	Bronquitis	200 mcg/12h	Inhalatoria	5 días
	13	FIBRINA	Tramadol	Proctalgia	50mg/12h	Oral	7 días
	18	PRGF	Ciprofloxacino	Absceso perianal	500 mg/12h	Oral	7 días
	24	FIBRINA	Ditiazem	Fisura anal	Crema al 2%	Tópico	30 días
	24	FIBRINA	Paracetamol	Fisura anal	1 g	Oral	7 días
	24	FIBRINA	Metamizol	Fisura anal	575 mg	Oral	7 días
	30	PRGF	Metformina	Mal control diabetes	850 mg/12h	Oral	Indefinido
	45	FIBRINA	Diosmina	Crisis hemorroidal	20 mg/8h	Tópico	10 días
	53	FIBRINA	Ciprofloxacino	Hidrosadenitis perianal	500 mg/12h	Oral	7 días
53	FIBRINA	Metronidazol	Hidrosadenitis perianal	500 mg/8h	Oral	7 días	
Visita 3 (3 meses)	3	PRGF	Enoxaparina	Trombosis venosa profunda	100 mg/12h	Oral	30 días
	4	PRGF	Amoxicilina- clavulánico	Infección genitales externos	875-125 mg/8h vía	Oral	7 días
	4	PRGF	Paracetamol	Infección genitales externos	1g/8h	Oral	7 días
	13	FIBRINA	Amoxicilina- clavulánico	Absceso perianal	875-125 mg/8h	Oral	7 días
	18	PRGF	Ciprofloxacino	Absceso perianal	500 mg/12	Oral	7 días
	24	FIBRINA	Amoxicilina- clavulánico	Absceso perianal	875-125 mg/8h	Oral	7 días
	24	FIBRINA	Paracetamol	Absceso perianal	1g	Oral	7 días
	27	PRGF	Ibuprofeno	Absceso perianal	600 mg	Oral	A demanda
	30	PRGF	Amoxicilina- clavulánico	Absceso perianal	875-125 mg/8h	Oral	7 días

Visita 4 (6 meses)	31	FIBRINA	Amoxicilina-clavulánico	Bronquitis	875-125 mg/8h	Oral	10 días
	32	FIBRINA	Metilprednisolona	Eczema glúteo	1mg/g 50G/24h	Tópico	30 días
	52	FIBRINA	Polaramine	Prurito vaginal	6 mg/24h	Oral	12 días
	69		Simvastatina	Dislipemia	10 mg/24h	Oral	Indefinido
	76	FIBRINA	Desogestrel	Endometriosis	75 mcg/24h	Oral	Indefinido
	76	FIBRINA	Carbonato/Colecalciferol	Endometriosis	2'50g/800 UI/24h	Oral	Indefinido
	78	PRGF	Ibuprofeno	Dorsalgia	600 mg/8h	Oral	15 días
	87	PRGF	Ebastina	Rinitis alérgica	20mg/24h	Oral	20 días
	6	FIBRINA	Metamizol	Hemorroides	575 mg/8h	Oral	15 días
	6	FIBRINA	Ibuprofeno	Hemorroides	600 mg/8h	Oral	15 días
	13	FIBRINA	Amoxicilina-clavulánico	Supuración perianal	875-125 mg/8h	Oral	7 días
	14	PRGF	Fluocinolona	Irritación perianal	100 mcg/8h	Tópico	10 días
	32	FIBRINA	Colchicina	Crisis gotosa	1 mg/24h	Oral	14 días
	45	FIBRINA	Amoxicilina-clavulánico	Coriza	875-125mg/8h	Oral	7 días
	47	PRGF	Tramadol/Paracetamol	Poliartralgias	37'5 mg/325 mg / 12h	Oral	50 días
	52	FIBRINA	Clotrimazol	Candidiasis vaginal	500 mg dosis única	Tópico	Dosis única
	77	PRGF	Vacuna antitetánica	Herida tras caída de moto		Intramuscular	Dosis única
	78	PRGF	Ciprofloxacino	Proctalgia	500 mg/12h	Oral	7 días
	78	PRGF	Metronidazol	Proctalgia	500 mg/8h	Oral	7 días
	85	FIBRINA	Ciprofloxacino	Flemón perianal	500 mg/12h	Oral	7 días
85	FIBRINA	Metronidazol	Flemón perianal	500 mg/8h	Oral	7 días	
85	FIBRINA	Ibuprofeno	Flemón perianal	600 mg/8h	Oral	7 días	
85	FIBRINA	Paracetamol	Flemón perianal	1g/8h	Oral	7 días	
89	PRGF	Amoxicilina-clavulánico	Flemón perianal	875-125 mg/8h	Oral	7 días	
89	PRGF	Paracetamol	Flemón perianal	1g/8h	Oral	7 días	
Visita 5	4	PRGF	Amoxicilina-	Flemón	875-125	Oral	7 días

(12 meses)	4	PRGF	clavulánico Ibuprofeno	dentario Flemón dentario	mg/8h 600 mg/8h	Oral	7 días
	10	PRGF	Amoxicilina-clavulánico	Flemón perianal	875-125 mg/8h	Oral	7 días
	10	PRGF	Metamizol	Flemón perianal	575 mg/8h	Oral	7 días
	10	PRGF	Paracetamol	Flemón perianal	1g/8h	Oral	7 días
	18	PRGF	Rifampicina/Isoniacida/Piracinamida	Tuberculosis pulmonar	120mg/50mg/300mg 6 comprimidos/24h	Oral	6 meses
	18	PRGF	Omeprazol	Tuberculosis pulmonar	40 mg	Oral	6 meses
	18	PRGF	Paracetamol	Tuberculosis pulmonar	1 g	Oral	6 meses
	24	FIBRINA	Amoxicilina-clavulánico	Absceso perianal	875-12 mg/8h	Oral	7 días
	32	FIBRINA	Bicarbonato sódico	Insuficiencia renal	500 mg/12h	Oral	Indefinido
	52	FIBRINA	Itraconazol	Candidiasis vaginal	200 mg/12h	Tópico	24 horas
	76	FIBRINA	Amoxicilina-clavulánico	Flemón perianal	1-62'5 mg/12h	Oral	10 días
	77	PRGF	Ácido Acetil Salicílico	Síndrome coronario agudo	100 mg/24h	Oral	Indefinido
	77	PRGF	Prasugrel	Síndrome coronario agudo	10mg/24h	Oral	12 meses
	77	PRGF	Bisoprolol	Síndrome coronario agudo	2'5 mg/24h	Oral	Indefinido
	77	PRGF	Enalapril	Síndrome coronario agudo	5 mg/24h	Oral	Indefinido
	77	PRGF	Omeprazol	Síndrome coronario agudo	20 mg/24h	Oral	Indefinido
	77	PRGF	Atorvastatina	Síndrome coronario agudo	80 mg/24h	Oral	Indefinido
	77	PRGF	Nitroglicerina	Síndrome coronario agudo	0'4 mg	Sublingual	A demanda

Tabla 10. Registro de medicación concomitante.

4.4.2 Registro de intervenciones concomitantes

Del mismo modo, hemos analizado las intervenciones concomitantes realizadas en nuestros pacientes durante el periodo de seguimiento. Quedan resumidas en la siguiente tabla:

VISITA	CASO	GRUPO	INTERVENCIÓN	MOTIVO
Visita 2 (1 mes)	13		Drenaje de absceso perianal y colocación de sedal	Absceso perianal y fístula perianal
	14		Hernioplastia umbilical	Hernia umbilical
Visita 4 (6 meses)	18	PRGF	Fijación fractura	Fractura fémur
	24	FIBRINA	Onicectomía	Uña encarnada
	26	PRGF	Litotricia	Nefrolitiasis
	29	PRGF	Colocación de sedal	Nueva fístula
Visita 5 (12 meses)	29	PRGF	Úlcera anal	Rectosigmoidoscopia
	77	PRGF	Síndrome coronario agudo	Cateterismo

Tabla 11. Registro de intervenciones concomitantes.

4.5 Análisis de la eficacia

4.5.1 Resultados en curación

Se ha analizado la tasa de curación, curación parcial y curación completa para las tres poblaciones de análisis. En la siguiente tabla (tabla 12) se resumen los resultados en curación.

Resultados en curación

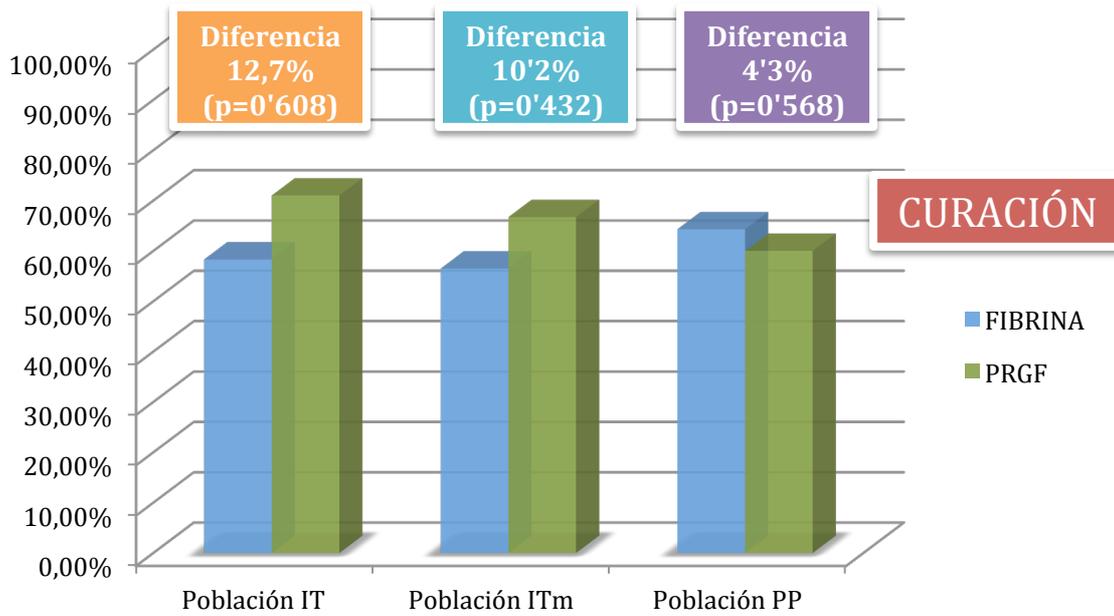
	POBLACIÓN IT (n=56)			POBLACIÓN ITm (n=50)			POBLACIÓN PP (n=35)		
	FIBRINA	PRGF	p	FIBRINA	PRGF	p	FIBRINA	PRGF	p
Curación completa	10 (41'7%)	15 (48'4%)	0'608	10 (43'5%)	12 (44'4%)	0'432	7 (50%)	8 (40%)	0'568
Curación parcial	4 (16'7%)	7 (22'6%)		3 (13%)	6 (22'2%)		2 (14'3%)	4 (20%)	
Curación	14 (58'3%)	21 (71%)		13 (56'5%)	18 (66'7%)		9 (64'3%)	12 (60%)	
No curación	10 (41'7%)	9 (29%)		10 (43'5%)	9 (33'3%)		5 (35'7%)	8 (40%)	

Tabla 12. Resultados en curación en las distintas poblaciones de análisis (IT, ITm, PP).

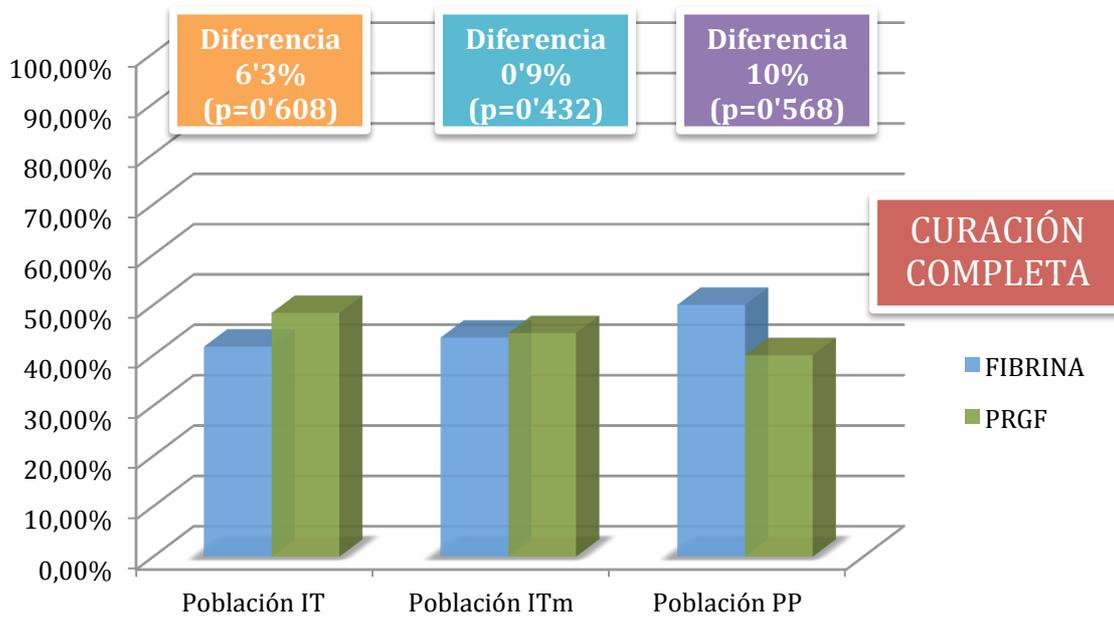
Test Chi-Cuadrado.

Como podemos ver en la tabla 12, la tasa de **curación** en la población IT es del **58'3%** para el **grupo fibrina** y del **71%** para el **grupo PRGF**, sin encontrarse diferencias entre grupos. El 41'7% de los pacientes del grupo fibrina presentaron curación completa frente al 48'4% de los pacientes del grupo PRGF. La tasa de curación parcial fue del 16'7% para el grupo fibrina y del 22'6% para el grupo PRGF. Los datos de curación del resto de poblaciones de análisis se resumen en la tabla.

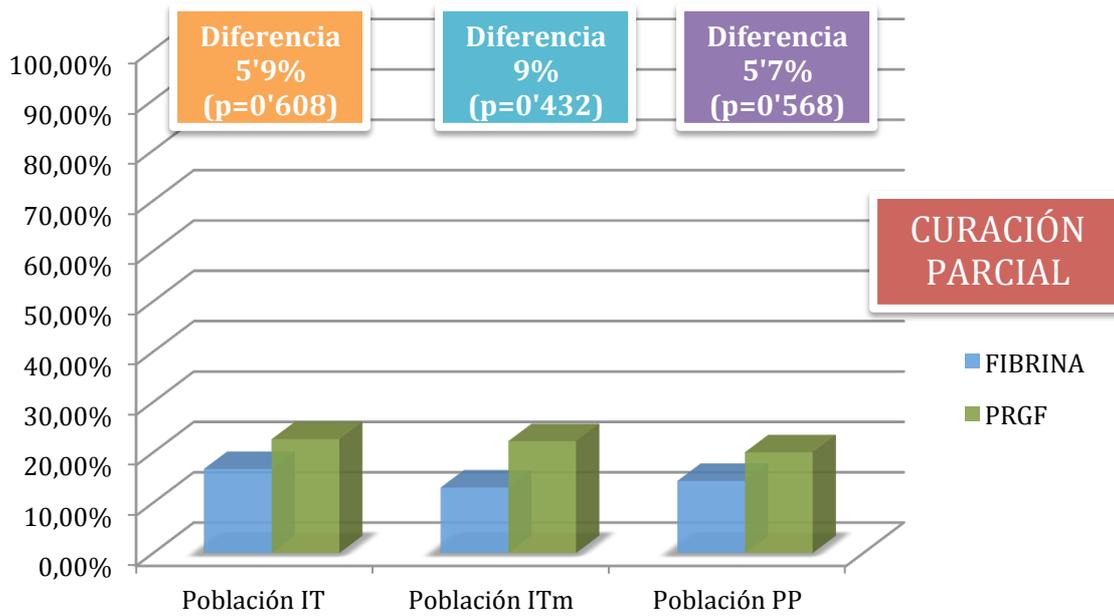
En las gráfica 8, 9, 10 y 11 podemos analizar de una forma más visual los resultados en curación en cada población de análisis.



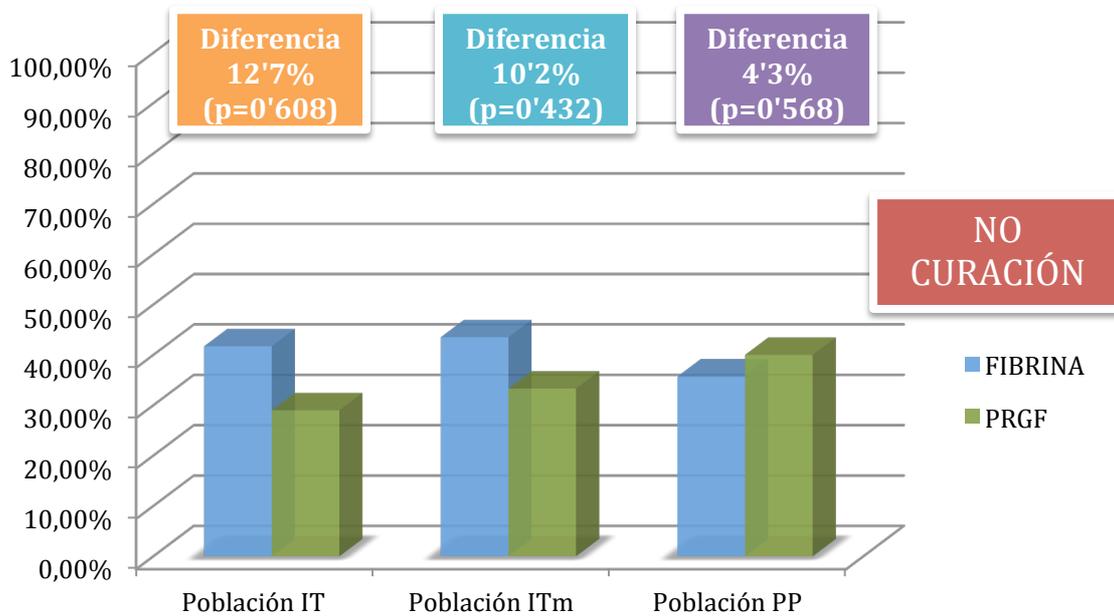
Gráfica 8. Curación (total + parcial) en cada población de estudio.



Gráfica 9. Curación completa en cada población de estudio.



Gráfica 10. Curación parcial en cada población de estudio.



Gráfica 11. No curación en cada población de estudio.

La evolución en la curación en cada visita puede verse en la tabla

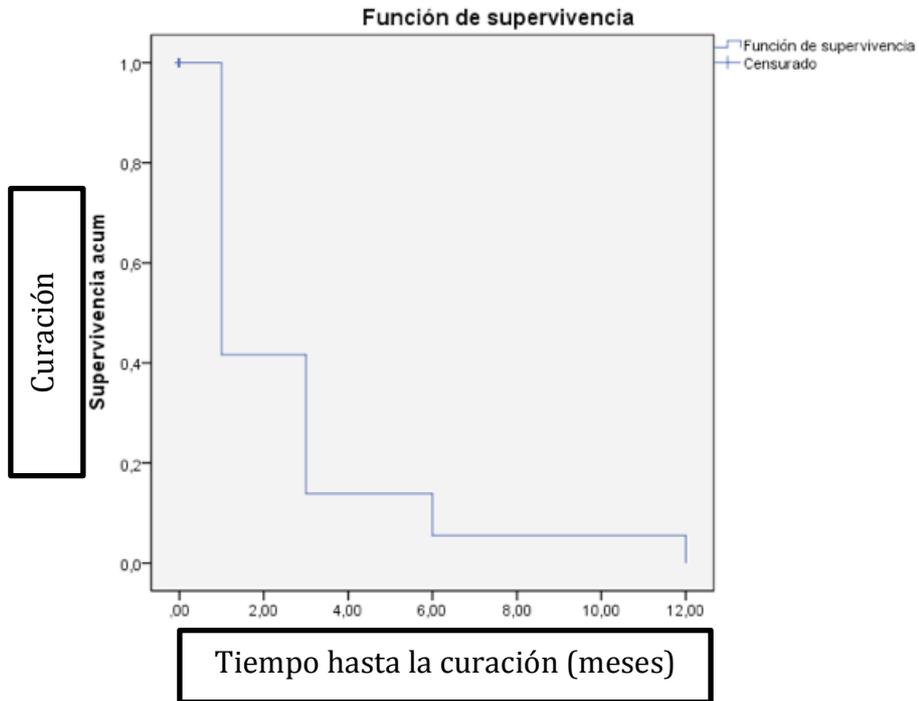
13.

	POBLACIÓN IT (n=56)			POBLACIÓN ITm (n=50)			POBLACIÓN PP (n=35)		
	FIBRINA	PRGF	p	FIBRINA	PRGF	p	FIBRINA	PRGF	p
V2									
Curación completa	4 (18'2%)	9 (32'1%)	0'449	4 (19%)	8 (32%)	0'331	4 (30'8%)	5 (27'8%)	0'507
Curación parcial	5 (22'7%)	7 (25%)		4 (19%)	7 (28%)		1 (7'7%)	5 (27'8%)	
Curación	9 (40'9%)	16 (57'1%)		8 (38%)	15 (60%)		9 (38'4%)	12 (55'6%)	
No curación	13 (59'1%)	12 (42'9%)		13 (61'9%)	10 (40%)		8 (61'6%)	8 (44'4%)	
V3									
Curación completa	9 (42%)	7 (29'2%)	0'632	9 (45%)	5 (25%)	0'408	6 (46'2%)	4 (23'5%)	0'536
Curación parcial	5 (23'8%)	7 (29'2%)		4 (20%)	6 (30%)		3 (23'1%)	6 (35'3%)	
Curación	14 (65'8%)	14 (58'4%)		13 (65%)	11 (55%)		9 (69'2%)	10 (58'8%)	
No curación	7 (33'3%)	10 (41'7%)		7 (35%)	9 (45%)		5 (30'8%)	7 (41'2%)	
V4									
Curación completa	10 (47'6%)	13 (48'1%)		10 (50%)	11 (47'8%)		7 (50%)	7 (38'9%)	

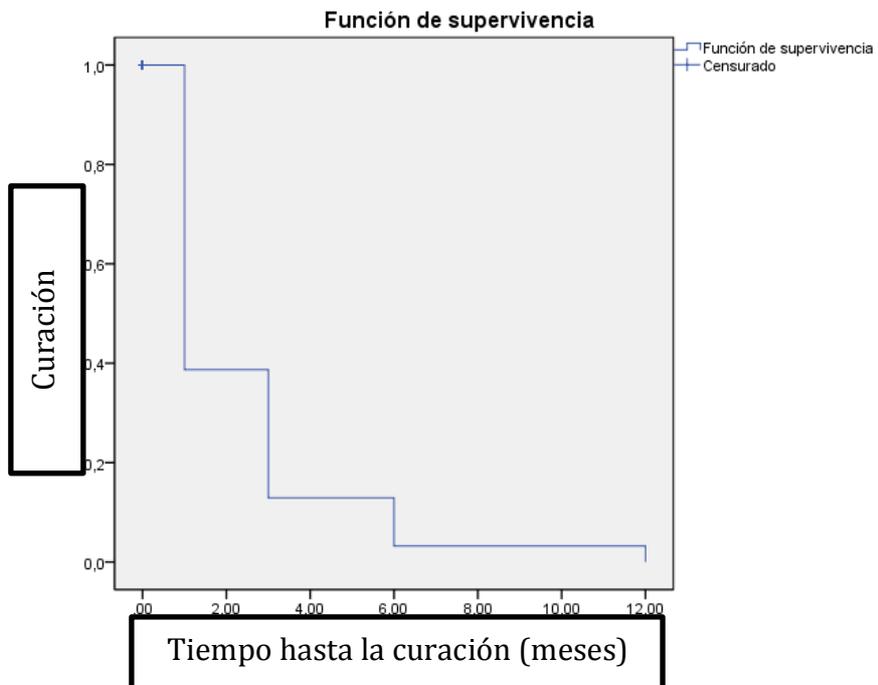
Curación parcial	3 (14'3%)	6 (22'2%)		2 (10%)	5 (21'7%)		2 (14'3%)	4 (22'2%)	
Curación	13 (61'9%)	19 (70'3%)	0'722	12 (60%)	16 (69'6%)	0'403	9 (64'3%)	11 (61'1%)	0'544
No curación	8 (38'1%)	8 (29'6%)		8 (40%)	7 (30'4%)		5 (35'7%)	7 (38'9%)	
V5									
Curación completa	10 (41'7%)	15 (48'4%)		10 (43'5%)	12 (44'4%)		7 (50%)	8 (40%)	
Curación parcial	4 (16'7%)	7 (22'6%)		3 (13%)	6 (22'2%)		2 (14'3%)	4 (20%)	
Curación	14 (58'3%)	21 (71%)	0'608	13 (56'5%)	18 (66'7%)	0'432	9 (64'3%)	12 (60%)	0'568
No curación	10 (41'7%)	9 (29%)		10 (43'5%)	9 (33'3%)		5 (35'7%)	8 (40%)	

Tabla 13. Evolución de la curación en las distintas consultas por cada población de análisis.

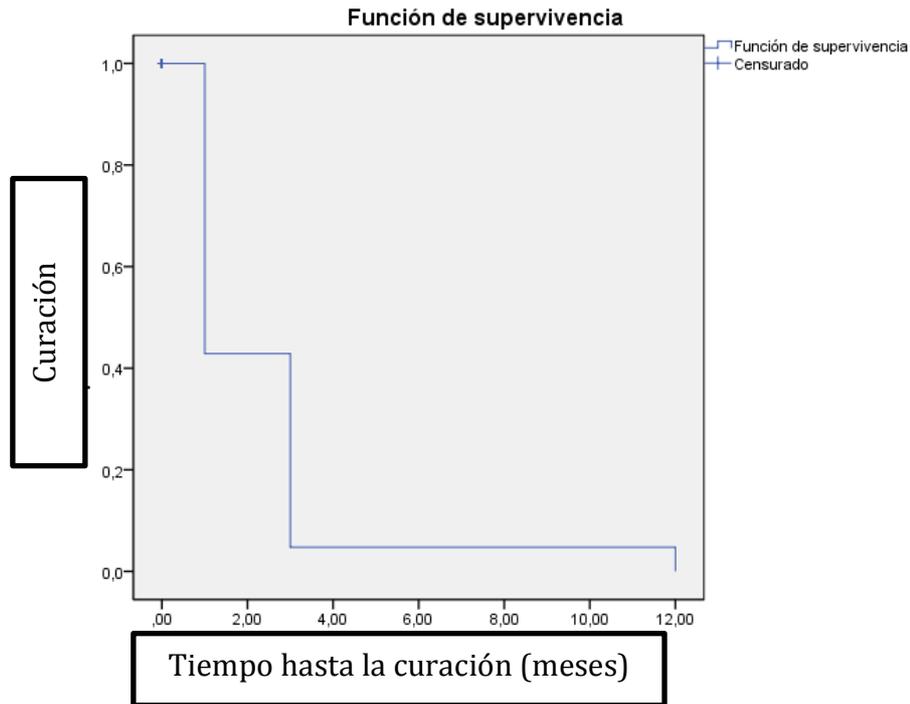
Para analizar la **evolución de la curación** en las visitas se ha realizado una estimación con la curva **Kaplan-Meier** para la curación en las tres poblaciones de análisis. En estas curvas se puede observar como la mayoría de pacientes que presentaron curación lo hicieron durante las dos primeras visitas (revisión al mes y a los 3 meses).



Gráfica 12. Kaplan-Meier curación población IT.



Gráfica 13. Kaplan-Meier curación población ITm.



Gráfica 14. Kaplan-Meier curación población PP.

4.5.2 Resultados en dolor, continencia y calidad de vida

Se ha analizado la **evolución del dolor** durante las sucesivas consultas. Para ello, se determinó el **EVA medio** en cada visita para cada población de análisis. Los resultados se resumen en la tabla 14. En la gráfica 15, se puede ver de forma más representativa cómo evoluciona el EVA medio de pacientes de la población IT en las sucesivas consultas.

Hemos encontrado, para las poblaciones de análisis IT e ITm una disminución del dolor en la primera visita de revisión al mes del tratamiento significativamente mayor para el grupo PRGF en comparación con el grupo fibrina, siendo el EVA medio para la población IT en la visita 2 para el grupo PRGF de 0 (0-4) y de 3 (1-5) para el grupo fibrina ($p=0'026$).

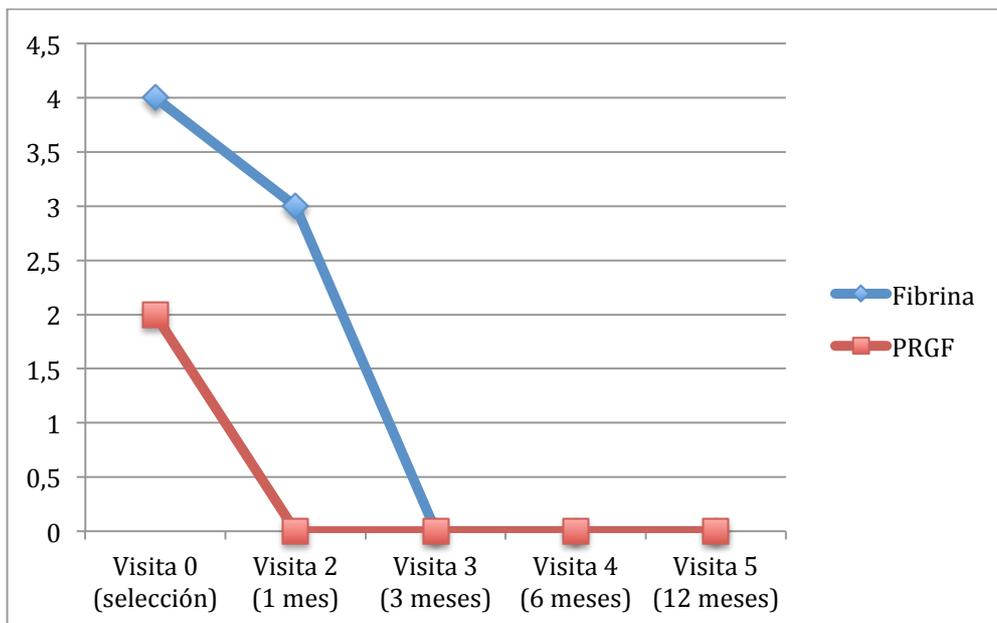
En el resto de visitas de seguimiento, se evidencia un descenso progresivo en el EVA para cada grupo de tratamiento, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

		Visita 0 (selección)	Visita 2 (1 mes)	Visita 3 (3 meses)	Visita 4 (6 meses)	Visita 5 (12 meses)	
EVA medio¹	IT	FIBRINA	4 (0-6'75)	3 (1-5)	0 (0-4'5)	0 (0-1)	0 (0-2)
		PRGF	2 (0-4'75)	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-0)	0 (0-2)
		p	0'179	0'026	0'634	0'598	0'103
	ITm	FIBRINA	4 (0-7)	3 (1'75-5'25)	0 (0-4'75)	0 (0-1'5)	0 (0-3)
		PRGF	2'5 (0'25-4'75)	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-0)	0 (0-0)
		p	0'171	0'023	0'684	0'730	0'139
	PP	FIBRINA	4'5 (0-7)	3 (0'5-5)	0 (0-4'5)	0 (0-0)	0 (0-0'5)
		PRGF	2 (0'5-5'5)	0 (0-4'25)	0 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-0)
		p	0'538	0'235	0'982	0'401	0'601

Tabla 14. EVA medio en cada visita en cada población de análisis.

Prueba de Mann-Whitney

1: Mediana (rango intercuartílico)



Gráfica 15. Evolución del EVA medio en cada visita en la población IT.

Para analizar la repercusión en la continencia, se ha analizado la mediana del **Wexner** para cada grupo de tratamiento y en cada visita. Los resultados se resumen en la tabla 15.

De manera general, podemos observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos siendo para la mayoría de las consultas la mediana del Wexner 0 con variaciones en el rango intercuartílico.

			Visita 0 (selección)	Visita 2 (1 mes)	Visita 3 (3 meses)	Visita 4 (6 meses)	Visita 5 (12 meses)
Wexner Medio¹	IT	FIBRINA	0 (0-4)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-9)	0 (6'25)
		PRGF	0 (0-6'75)	0 (0-4)	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-0)
		p	0'927	0'486	0'807	0'393	0'413
	ITm	FIBRINA	0 (0-4)	0 (0-0'25)	0 (0-0)	0 (0-9'5)	0 (0-7'5)
		PRGF	0 (0-6'75)	0 (0-2'5)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
		p	0'893	0'738	0'698	0'109	0'205
	PP	FIBRINA	1 (0-11)	0 (0-6)	0 (0-0)	0 (0-10'25)	0 (0-13)
		PRGF	0 (0-7)	0 (0-7'2)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0'5)
		p	0'659	0'962	0'949	0'069	0'194

Tabla 15. Wexner medio en cada visita.

Prueba de Mann-Whitney

1: mediana (rango intercuartílico)

En cuanto **al análisis de la calidad de vida**, medido mediante el **test SF-36 V2** realizado a cada paciente en visita 5, podemos comprobar los resultados en la tabla 16.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la población IT en cuanto al rol emocional, con mayor puntuación para los pacientes tratados con PRGF que para los tratados con fibrina.

Valoración media (0-100) de aspectos relacionados con la salud en la visita 5

	POBLACIÓN IT			POBLACIÓN ITm			POBLACIÓN PP		
	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*
Función física	77'83 ±	77'62 ±	0'554	76'54 ±	75'83 ±	0'613	70'12 ±	77'14 ±	0'948
	31'87	25'67		32'35	26'86		40'80	28'47	
Rol físico	54'63 ±	68'75 ±	0'241	56'37 ±	69'44 ±	0'277	43'29 ±	63'39 ±	0'211
	40'63	37'40		41'19	35'67		41'17	37'49	
Rol emocional	62'04 ±	83'33 ±	0'042	64'26 ±	80'56 ±	0'125	52'78 ±	78'57 ±	0'086
	42'52	31'95		42'77	33'82		43'7	36'50	
Funcionamiento social	67'36 ±	80'95 ±	0'164	68'38 ±	81'94 ±	0'178	70'83 ±	80'36 ±	0'654
	32'41	24'56		33'11	23'96		35'90	24'37	
Salud mental	66'35 ±	71'17 ±	0'397	66'44 ±	71'08 ±	0'459	69'52 ±	67'74 ±	0'940
	21'56	24'17		22'32	24'98		20'45	25'77	
Sensación de dolor	57'28 ±	66'71 ±	0'241	57'06 ±	68'28 ±	0'306	67'56 ±	68'71 ±	0'974
	33'83	29'73		34'86	28'89		37'32	32'89	
Vitalidad	61'23 ±	64'27 ±	0'709	61'52 ±	66'79 ±	0'555	65'51 ±	62'80 ±	0'681
	27'54	22'29		28'36	22'92		34'71	22'61	
Salud general	59'83 ±	68'20 ±	0'233	59'12 ±	69'41 ±	0'163	62'00 ±	66'86 ±	0'645
	22'89	18'63		23'39	18'36		31'25	18'88	
Escala normalizada de componentes físicos	43'99 ±	47'35 ±	0'379	43'55 ±	47'83 ±	0'289	41'21 ±	47'22 ±	0'358
	11'32	11'14		11'57	11'33		15'63	12'44	
Escala normalizada de componentes mentales	43'70 ±	50'17 ±	0'114	44'48 ±	50'10 ±	0'210	44'82 ±	47'95 ±	0'581
	14'04	9'89		14'17	10'53		15'15	10'25	

Tabla 16. Calidad de vida en visita final (Visita 5). Valoración media (0-100) de distintos aspectos relacionados con la salud.

Mediana ± desviación típica.

*: prueba t de Student para variables con distribución normal, prueba de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal, con significación estadística para $p < 0'05$.

Del mismo modo hemos analizado cómo ha variado la calidad de vida entre la visita 0 y 5. Para ello calculamos el incremento medio de la calidad de vida de los pacientes en cada uno de los ítems que recoge el test SF-36 V2 (tabla 17). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el incremento de la calidad de vida de nuestros pacientes para los distintos grupos de tratamiento.

Incremento medio de la calidad de vida entre la visita 0 y 5

	POBLACIÓN IT			POBLACIÓN ITm			POBLACIÓN PP		
	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*	FIBRINA	PRGF	P*
Función física	0 (-6'2-5)	0 (-10-30'55)	0'452	0 (-7'5-5)	-2'5 (-11'25-26'25)	0'752	0 (-9'44-10)	2'5 (-11'25'-26'25)	0'752
Rol físico	0 (0-15'63)	0 (-12'5-62'5)	0'765	0 (0-18'75)	3'13 (-12'5-56'25)	0'752	0 (-12'5-16'67)	9'38 (-12'5-56'25)	0'506
Rol emocional	0 (-14'58-2'08)	0 (0-70'83)	0'110	0 (-20'83-4'17)	0 (-2'08-72'92)	0'220	-8'33 (-45'83-0)	0 (-2'08-72'92)	0'095
Funcionamiento social	0 (-15'63-12'5)	0 (-6'25-37'5)	0'057	0 (-18'75-12'5)	12'5 (-6'25-40'63)	0'057	0 (-12'5-12'5)	12'5 (-6'25-40'63)	0'152
Salud mental	0 (-11'25-5'83)	10 (-5-20)	0'181	0 (-12'5-6'67)	12'29 (-3'75-38'75)	0'146	-3'13 (-12'5-10)	10 (-5-17'5)	0'253
Sensación de dolor	0 (-15'25-13)	11 (-9-40)	0'085	0 (-19'5-14)	13'5 (-10-39'5)	0'128	12 (-14-35)	17'5 (-10-43'25)	0'613
Vitalidad	0 (-18'75)	12'5 (-10'94-5)	0'086	0 (-18'75-12'5)	12'5 (-9'38-40'63)	0'075	10'42 (-6'25-20'83)	12'5 (-13'54-39'06)	0'705
Salud general	-1'5 (-14-0)	7'5 (-12'5-23'75)	0'078	-3 (-15-0)	12 (-10-26)	0'057	0 (-15-2'5)	9'5 (-15-25'5)	0'207

Escala normalizada de componentes físicos	0'15 (-1'86- 4'26)	2'67 (-2'74- 14'9)	0'139	0'29 (-1'9- 4'34)	1'26 (-3'99- 14'3)	0'289	-0'02 (-5'35- 8'88)	2'67 (-3'57- 15'02)	0'380
Escala normalizada de componentes mentales	-1'5 (-7'48- 3'73)	4'1 (-2'93- 25'22)	0'069	-3 (-8'55- 4'21)	12'5 (-5'8- 29'42)	0'061	-3'93 (-14'9- 7'72)	10'07 (-11'84- 24'19)	0'335

Tabla 17. Incremento medio en la calidad de vida entre la visita 0 y 5.

Mediana (rango intercuartílico)

*: prueba t de Student para variables con distribución normal, prueba de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal, con significación estadística para $p < 0'05$.

Con el fin de determinar los cambios en la calidad de vida intragrupo en la visita 5 con respecto a la visita 0, utilizamos el test de Wilcoxon para medidas repetidas. Los resultados se resumen en la tabla 18 donde podemos ver que en las tres poblaciones de análisis se han identificado diferencias en la calidad de vida antes y después de tratamiento en el grupo PRGF sin que se han observado estas diferencias en el grupo fibrina. En concreto, los pacientes refieren una diferencia en su calidad de vida en cuanto a su percepción del dolor. Atendiendo a la tabla 17, si nos fijamos por ejemplo en la población de estudio IT, podemos ver como los pacientes del grupo PRGF refieren un incremento medio (mediana) en la calidad de vida respecto a su percepción del dolor de 11 (-9-40). En la tabla 18 podemos observar como esta diferencia de la calidad de vida antes y después del tratamiento en el grupo PRGF es estadísticamente significativa ($p=0'035$ para la población IT).

Significación de las diferencias en la calidad de vida intragrupo

	POBLACIÓN IT		POBLACIÓN ITm		POBLACIÓN PP	
	FIBRINA*	PRGF*	FIBRINA*	PRGF*	FIBRINA*	PRGF*
Función física (p)	0'687	0'242	0'687	0'618	0'932	0'528
Rol físico (p)	0'504	0'254	0'504	0'304	0'833	0'343
Rol emocional (p)	0'531	0'150	0'531	0'245	0'233	0'312
Funcionamiento social (p)	0'396	0'109	0'396	0'149	0'726	0'151
Salud mental (p)	0'575	0'092	0'575	0'061	0'715	0'238
Sensación de dolor (p)	0'906	0'035	0'906	0'049	0'398	0'045
Vitalidad (p)	0'733	0'070	0'733	0'072	0'293	0'176
Salud general (p)	0'090	0'197	0'090	0'107	0'293	0'245
Escala normalizada de componentes físicos (p)	0'638	0'112	0'638	0'255	0'917	0'249
Escala normalizada de componentes mentales (p)	0'480	0'058	0'480	0'056	0'463	0'196

Tabla 18. Significación de las diferencias en la calidad de vida intragrupo.

*: test de Wilcoxon para medidas repetidas, con significación estadística para $p < 0'05$.

4.5.3 Resultados ecográficos

Con el objeto de comprobar la curación ecográfica, todos los pacientes de la población PP e ITm se realizaron una ecografía fin de estudio. Cuatro pacientes de la población IT (2 del grupo fibrina y 2 del grupo PRGF) no acudieron a la visita 12 por lo que no se han realizado ecografía. Los resultados para cada población de análisis, se resumen en la tabla 19.

También analizamos la existencia de absceso tras el tratamiento. Aunque en el grupo fibrina, existieron en un mayor número de pacientes (22'7% grupo fibrina vs. 3'4% grupo PRGF en la población IT), no se han observado diferencias significativas entre grupos en ninguna de las poblaciones de análisis.

		Curación	No curación	Colección
IT (n=56)	FIBRINA	9 (37%)	15 (63%)	5 (22'7%)
	PRGF	16 (50%)	16 (50%)	1 (3'4%)
	p	0'143		0'073
ITm (n=50)	FIBRINA	9 (42'9%)	12 (57'1%)	4 (19%)
	PRGF	14 (48'3%)	15 (51'7%)	1 (4%)
	p	0'305		0'163
PP (n=35)	FIBRINA	7 (41'2%)	10 (58'5%)	2 (14'3%)
	PRGF	8 (44'4%)	10 (55'6%)	1 (5'6%)
	p	0'573		0'568

Tabla 19. Resultados ecográficos en la visita 12 para cada población de análisis.

Test Chi Cuadrado

4.5.4 Análisis univariante

Para determinar si existe alguna relación estadística entre los datos descritos en los apartados previos y la curación de los pacientes, se ha realizado un análisis univariante para cada población de análisis y para cada grupo de tratamiento. Dado el escaso número de pacientes en cada

grupo de tratamiento, no fue posible realizar un análisis multivariante de estos datos.

En las siguientes tablas (tabla 20, 21 y 22) se resumen los datos demográficos, los datos de la fístula y los datos recogidos tras el tratamiento que han presentado relación estadísticamente significativa con la curación en cada grupo de análisis. Para simplificar la tabla, se han recogido solo aquellos datos en los que se han mostrado diferencias significativas al realizar el análisis univariante.

	POBLACIÓN IT (n=56)		POBLACIÓN ITm (n=50)		POBLACIÓN PP (n=35)	
	FIBRINA	PRGF	FIBRINA	PRGF	FIBRINA	PRGF
EDAD (media de años)	CURADOS 53'57 ± 10'73		CURADOS 53 ± 10'94			
	NO CURADOS 40'10 ± 13'39		NO CURADOS 40 ± 13'39			
	p=0'012		p=0'016			
FUMADOR (%)	CURADOS 30			CURADOS 30		
	NO CURADOS 70			NO CURADOS 70		
	p=0'035			p=0'040		

Tabla 20. Análisis univariante de datos demográficos. Datos con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes curados y no curados.

En las poblaciones IT e ITm hemos detectado en el análisis univariante que la edad y el tabaco se relacionan con la curación o no del paciente. De tal manera que en el grupo fibrina aquellos pacientes con edad media de 53'57 ± 10'73 años, han presentado una mayor curación que los pacientes que presentaban una edad media menor (40'10 ± 13'39

años); así mismo en los pacientes los pacientes fumadores la tasa de curación fue menor para ambos grupos de tratamiento.

	POBLACIÓN IT (n=56)		POBLACIÓN ITm (n=50)		POBLACIÓN PP (n=35)	
	FIBRINA	PRGF	FIBRINA	PRGF	FIBRINA	PRGF
Mediana meses evolución		CURADOS 21 (12-27'75)			CURADOS 24 (12-24)	CURADOS 24 (13'5-45)
		NO CURADOS 25 (17-39)			NO CURADOS 36 (27-54)	NO CURADOS 48 (27-90)
		p=0'028			p=0'018	p=0'035
Sedal previo	CURADOS 61'5%			CURADOS 80%		
	NO CURADOS 38'5%			NO CURADOS 20%		
	p=0'047			p=0'036		
Wexner (visita 0)						CURADOS 4 (0-13)
						NO CURADOS 0 (0-1)
						p=0'049

Tabla 21. Análisis univariante de datos relacionados con la fístula. Datos con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes curados y no curados.

En las poblaciones IT y PP, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la curación de los pacientes en relación con el **tiempo de evolución de la fístula**. De tal manera, en la población IT, los pacientes del grupo PRGF que presentan curación presentaban un tiempo de evolución de la fístula menor que los pacientes no curados. En la población PP, tanto en el grupo fibrina como el PRGF, han presentado un menor tiempo de evolución de la fístula en los pacientes curados en relación con los no curados.

Del mismo modo, hemos encontrado diferencias en la curación en los pacientes que portaban un **sedal previo a la cirugía**. De tal manera en la población IT (en los pacientes del grupo fibrina) y en la población ITm (en los pacientes del grupo PRGF) se observa una mayor tasa de curación en los pacientes que presentaban un sedal previo a la cirugía.

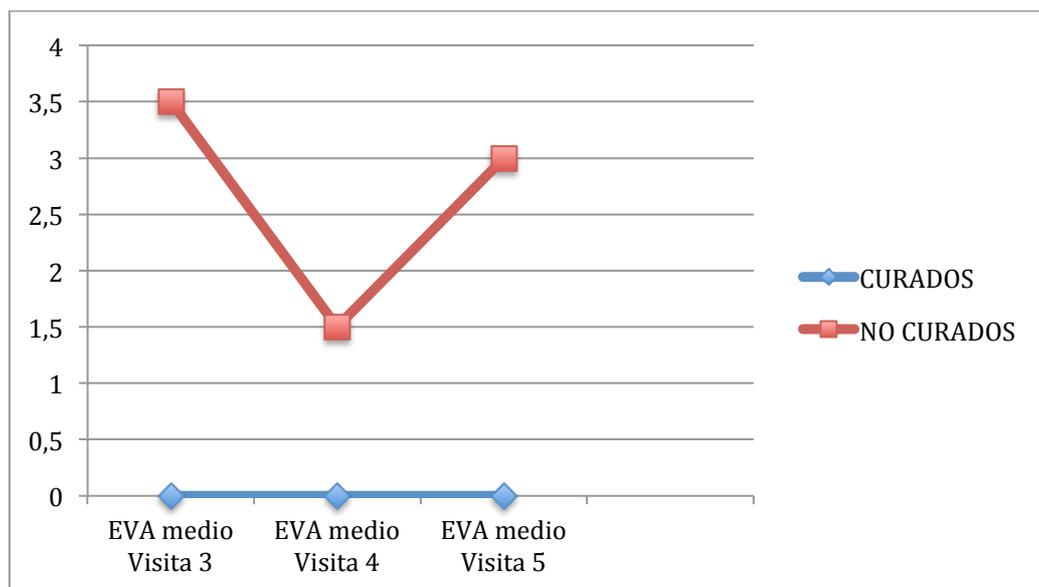
También hemos encontrado diferencias significativas en la curación en relación con el **grado de continencia previo a la cirugía**. En la población PP, el grupo PRGF, ha presentado un Wexner medio en la visita 0 mayor en los pacientes no curados que en los pacientes curado.

	POBLACIÓN IT (n=56)		POBLACIÓN ITm (n=50)		POBLACIÓN PP (n=35)	
	FIBRINA	PRGF	FIBRINA	PRGF	FIBRINA	PRGF
EVA medio (visita 3)	CURADOS 0 (0-2)					
	NO CURADOS 3'5 (0'25-5'75)					
	p=0'049					
EVA medio (visita 4)	CURADOS 0 (0-0)				CURADOS 0 (0-6)	
	NO CURADOS 1'5 (0-6)				NO CURADOS 1'5 (0-6)	
	p=0'020				P=0'048	
EVA medio (visita 5)	CURADOS 0 (0-0)	CURADOS 0 (0-6)	CURADOS 0 (0-0)	CURADOS 0 (0-6)	CURADOS 0 (0-6)	CURADOS 0 (0-6)
	NO CURADOS 3 (0-7'75)	NO CURADOS 3 (0'25-5'75)	NO CURADOS 3 (0-7'75)	NO CURADOS 3 (0'25-5'75)	NO CURADOS 4'5 (0-8)	NO CURADOS 3 (0-8)
	p=0'010	p=0'001	p=0'014	p=0'005	p=0'004	p=0'009
Expulsión del tapón					CURADOS 20%	
					NO CURADOS 80%	
					p=0'023	

Tabla 22. Análisis univariante de datos recogidos tras la intervención. Datos con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes curados y no curados.

Existió diferencias significativas en el **dolor postquirúrgico** entre los pacientes curados y no curados en las tres poblaciones de análisis. En la población IT, en el grupo fibrina, los pacientes no curados presentaron un EVA medio significativamente mayor en la visita 3,4 y 5; encontramos la misma diferencia en el EVA medio en la visita 5 en el grupo fibrina de la población IT y en ambos grupos de la población ITm y PP (también en la visita 4 en el grupo fibrina de la población PP).

En la siguiente gráfica podemos ver cómo evoluciona durante el tiempo de seguimiento el EVA medio de los pacientes en el grupo fibrina en relación con la curación en la población de análisis IT (gráfica 16). Los pacientes no curados han presentado un dolor mayor en cada visita que ha ido en aumento mientras que los pacientes curados presentaban un EVA medio más bajo en todas las consultas.



Gráfica 16. EVA medio en cada visita en pacientes curados y no curados en el grupo fibrina de la población IT.

Otra diferencia estadísticamente significativa encontrada en la población PP, en el grupo fibrina, fue la relación de la curación con el porcentaje de pacientes que observó la **expulsión del tapón** de fibrina en el postoperatorio mediato. De este modo, los pacientes no curados presentaron un mayor porcentaje de expulsión del tapón que los pacientes curados.

4.6 Análisis de seguridad

4.6.1 Análisis descriptivo

En la población de seguridad compuesta por 56 pacientes, detectamos un total de 60 acontecimientos adversos, de los cuales solo 4 fueron relacionados con el tratamiento (2 moderados y 2 leves).

En los próximos apartados se describen pormenorizadamente los AA en función de la categoría del evento.

4.6.1.1 Acontecimientos adversos graves

Se han registrado un total de 9 AA graves en 8 pacientes, 5 en el grupo PRGF (55'56%) y 4 (44'44%) en el grupo fibrina. Ninguno de ellos se ha clasificado como relacionados con el tratamiento a estudio. En el caso 13 tuvo lugar un absceso perianal que requirió drenaje quirúrgico, pero éste ocurrió después del primer mes, por lo que no lo consideramos como AA relacionado. Es de destacar el caso 29 que durante el seguimiento desarrolló una nueva fístula perianal en diferente localización que requirió cirugía para colocación de sedales.

También merece mención especial el caso 45, ya que durante la visita 5 se detectó que la paciente está embarazada por lo que se retiró del estudio y se realizaron revisiones según indica la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios no encontrándose ninguna anomalía en recién nacido ni en la madre en las visitas de seguimiento, tras acontecer el parto.

El resto de AA graves se especifican en la tabla 23, donde se describe: el número de caso asignado al paciente, el subgrupo de tratamiento al que pertenecía, la gravedad del acontecimiento adverso, si se encuentra o no relacionado con el tratamiento a estudio, la descripción del AA, la visita en la que se realizó el registro del mismo y el tratamiento realizado en cada caso.

CASO	GRUPO	TIPO	RELACIÓN	AA	VISITA	TRATAMIENTO
13	FIBRINA	Grave	No	Absceso perianal	2	Cirugía (drenaje)
18	PRGF	Grave	No	Fractura de fémur	4	Cirugía
24	FIBRINA	Grave	No	Uña encarnada	4	Onicectomía
26	PRGF	Grave	No	Litiasis renal	4	Hospitalización Litotricia
29	PRGF	Grave	No	Nueva fístula	4	Cirugía (sedal)
29	PRGF	Moderado	No	Úlcera anal	5	Rectosigmoidoscopia
32	FIBRINA	Grave	No	Insuficiencia renal	5	Hospitalización Tratamiento médico
45	FIBRINA	Grave	No	Embarazo	5	Seguimiento según indica AEMPS
77	PRGF	Grave	No	Síndrome coronario agudo	5	Hospitalización Cateterismo

Tabla 23. Acontecimientos adversos graves.

4.6.1.2 Acontecimientos adversos moderados

Se registraron un total de 33 AA moderados en 22 pacientes, 17 AA (51'52%) en el grupo PRGF y 16 (48'48%) en el grupo fibrina. Dos AA moderados se consideraron relacionados con el tratamiento: Una proctalgia intensa que requirió modificación de la pauta analgésica y un absceso perianal que aunque drenó de forma espontánea, requirió de

tratamiento antibiótico. Los AA moderados quedan descritos en la tabla 24.

CASO	GRUPO	TIPO AA	RELACIÓN	AA	VISITA	TRATAMIENTO
3	PRGF	Moderado	No	Trombosis venosa profunda	3	Anticoagulación
3	PRGF	Moderado	No	Pólipo en canal anal	5	Endoscopia
4	PRGF	Moderado	No	Infección genitales externos	3	Antibioterapia
4	PRGF	Moderado	No	Flemón dentario	5	Antibioterapia
6	FIBRINA	Moderado	No	Bronquitis	2	Antibioterapia
10	PRGF	Moderado	No	Flemón perianal	5	Antibioterapia
13	FIBRINA	Moderado	Sí	Proctalgia intensa	3	Modificación de pauta analgésica
13	FIBRINA	Moderado	No	Aumento supuración por OFE	4	Antibioterapia
18	PRGF	Moderado	Si	Absceso perianal (drenaje espontáneo)	2	Antibioterapia
18	PRGF	Moderado	No	Absceso perianal (drenaje espontáneo)	3	Antibioterapia
18	PRGF	Moderado	No	Tuberculosis pulmonar	5	Antibioterapia
24	FIBRINA	Moderado	No	Fisura anal	2	Diltiazem
24	FIBRINA	Moderado	No	Absceso perianal (drenaje espontáneo)	4	Antibioterapia
26	PRGF	Moderado	No	Rectorragia	4	Colonoscopia
30	PRGF	Moderado	No	Descompensación diabetes mellitus	2	Antidiabético oral

31	FIBRINA	Moderado	No	Bronquitis	3	Antibióterapia
32	FIBRINA	Moderado	No	Crisis gotosa. Artritis rodilla	4	Tratamiento médico (colchicina)
32	FIBRINA	Moderado	No	Eczema perianal	2	Corticoide tópico
45	FIBRINA	Leve	No	Crisis hemorroidal	2	Antibióterapia
45	FIBRINA	Leve	No	Coriza	4	Venotónico
47	PRGF	Moderado	No	Poliartralgias	4	Tratamiento sintomático y estudio
47	PRGF	Moderado	No	Capsulitis hombro derecho	5	Rehabilitación
52	FIBRINA	Moderado	No	Candidiasis vaginal	4	Antifúngico tópico
53	FIBRINA	Moderado	No	Hidrosadenitis perianal	2	Antibióterapia
69	FIBRINA	Moderado	No	Dislipemia	3	Hipolipemiente
76	FIBRINA	Moderado	No	Endometriosis	3	Hormonoterapia
76	FIBRINA	Moderado	No	Flemón perianal	5	Antibióterapia
77	PRGF	Moderado	No	Caída de moto tras cuadro presincopal	4	Vacunación antitetánica
78	PRGF	Moderado	No	Dorsalgia (anestesia locorregional)	2	Analgésicos y antiinflamatorios
78	PRGF	Moderado	No	Proctalgia	4	Antibióterapia
85	FIBRINA	Moderado	No	Flemón perianal	4	Antibióterapia
87	PRGF	Moderado	No	Rinitis alérgica	3	Antihistamínicos
89	PRGF	Moderado	No	Flemón perianal	4	Antibióterapia

Tabla 24. Acontecimientos adversos de intensidad moderada.

4.6.1.3 Acontecimientos adversos leves

Se identificaron un total de 18 eventos adversos leves en 11 pacientes, 8 (44'44%) del grupo PRGF y 10 (55'56%) del grupo fibrina. Dos de ellos se consideraron como eventos adversos relacionados con el tratamiento: Proctalgia intensa durante el primer mes de la intervención con un mal control del dolor a pesar de la analgesia pautaada y un caso de absceso perianal en el primer mes tras la intervención que el paciente refiere que drenó de forma espontánea sin requerir tratamiento adicional. En la tabla 25, se describen de forma pormenorizada los AA leves.

CASO	GRUPO	TIPO AA	RELACIÓN	AA	VISITA	TRATAMIENTO
1	FIBRINA	Leve	No	Herpes labial	2	Ninguno
1	FIBRINA	Leve	No	Rectorragia	5	Derivación digestivo No presenta nuevos episodios (no estudio)
6	FIBRINA	Leve	No	Hemorroides	4	Ninguno
14	PRGF	Leve	No	Irritación perianal	4	Ninguno
19	PRGF	Leve	No	Coxalgia	5	Ninguno
24	FIBRINA	Leve	No	Absceso perianal	3	Drenaje espontáneo
24	FIBRINA	Leve	No	Absceso perianal	4	Drenaje espontáneo
26	PRGF	Leve	No	Dolor neuropático	2	Ninguno
27	PRGF	Leve	No	Absceso perianal	2	Drenaje espontáneo
27	PRGF	Leve	No	Absceso perianal	3	Drenaje espontáneo
30	PRGF	Leve	Si	Absceso perianal	3	Drenaje espontáneo
30	PRGF	Leve	No	Proctalgia	4	Ninguno

30	PRGF	Leve	Si	Proctalgia	5	Ninguno
52	FIBRINA	Leve	No	Prurito vaginal	2	Ninguno
52	FIBRINA	Leve	No	Prurito vaginal	5	Ninguno
53	FIBRINA	Leve	No	Diarrea	3	Ninguno
53	FIBRINA	Leve	No	Diarrea	4	Ninguno
73	FIBRINA	Leve	No	Dolor abdominal (posición en quirófano)	2	Ninguno

Tabla 25. Acontecimientos adversos de intensidad leve.

4.6.1.4 Descripción de los AA según código MedDRA (Versión 16.0)

La terminología MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 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. El objetivo principal de esta terminología consiste en normalizar la terminología médica internacional 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 análisis²⁸⁸.

En la tabla 26 se recogen codificados todos los AA acontecidos:

Caso	Código MedDRA (LLT)	Código MedDRA (PT)	Código MedDRA (HLT)	Código MedDRA (HLGT)	Código MedDRA (SOC)
1	Dermatitis por herpes zóster 10019977	Herpes zóster 10019974	Infecciones víricas de la piel 10040797	Infestaciones de la piel y tejido subcutáneo 1040792	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo 10040785
1	Sangrado anal 10049563	Hemorragia anal 10049555	Hemorragias gastrointestinales 10052742	Trastornos vasculares hemorrágicos 10047075	Trastornos vasculares 10047065
3	Enfermedad vascular 10034635	Trastorno vascular periférico 10034636	Trastornos vasculares NOC 10034638	Trastornos vasculares periféricos 10047066	Trastornos vasculares 10047065
3	Pólipo en canal anal 10002168	Neoplasias gastrointestinales benignas 10017988	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
4	Absceso vulvar 10047732	Absceso vulvar 10047732	Infecciones del tracto reproductor femenino 10038586	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
4	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
6	Bronquitis 10032644	Bronquitis no infecciosa 10062644	Enfermedades bronquiales NCOC 10006429	Trastornos bronquiales (excepto neoplasias) 10006436	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 10038738
6	Hemorroides 10019022	Varices gastrointestinales (excepto esofágicas) 10018029	Varicosidades y Hemorroides gastrointestinales 10018031	Enfermedades vasculares gastrointestinales 10017947	Trastornos gastrointestinales 10017947
10	Absceso oral 10000311	Absceso oral 10000311	Infecciones de los tejidos blandos de la boca 10031017	Enfermedades de los tejidos blandos de la boca 10031013	Trastornos gastrointestinales 10017947
13	Secreción rectal 10049101	Secreción rectal 10049101	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
13	Proctalgia 10036772	Proctalgia 10036772	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Dolor anal y rectal 10002115	Trastornos gastrointestinales 10017947
13	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
14	Molestias en el ano 10002851	Molestia anorrectal 100068286	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947

17	Onicectomía 10028701	Enfermedades de las uñas y del lecho ungueal 10028685	Procedimientos terapéuticos de las uñas 10028701	Procedimientos terapéuticos de la piel y tejido subcutáneo 10040795	Procedimientos médicos y quirúrgicos 10042613
18	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
18	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
18	Fractura de fémur derecho 10020100	Fractura de fémur 10020100	Fracturas de extremidades 10075885	Fracturas 10017322	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 10028395
18	Tuberculosis pulmonar 10037440	Tuberculosis pulmonar 10037440	Infecciones bacterianas del tracto respiratorio bajo 10004048	Infecciones del tracto respiratorio 10024970	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 10038738
19	Molestias en el ano 10002851	Molestia anorrectal 100068286	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
24	Fisura anal 10002153	Fisura anal 10002153	Trastornos anales y rectales NCOC 10002113	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
24	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
24	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
24	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
25	Secreción rectal 10049101	Secreción rectal 10049101	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
26	Nefrolitiasis 10029148	Litiasis renal 10038478	Litiasis urinaria 10046708	Litiasis urinaria 10046708	Trastornos renales y urinarios 10038359
27	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
27	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
29	Fistula anal 10002156	Fistula anal 10002156	Fistulas gastrointestinales 10017952	Enfermedades gastrointestinales NCOC 10017943	Trastornos gastrointestinales 10017947
29	Ulcera anal 10002180	Ulcera anal 10002180	Ulceras y perforaciones anales y rectales 10002119	Ulceración y perforación gastrointestinales 10018027	Trastornos gastrointestinales 10017947

30	Trastorno endocrino 10013217	Trastorno endocrino 10014695	Trastorno endocrino NCOC 10014700	Trastornos endocrinos y glandulares 10052547	Trastorno endocrino 10014698
30	Absceso postquirúrgico 10051182	Absceso postquirúrgico 10051182	Infecciones NCOC 10021902	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Infecciones e infestaciones 10021881
30	Proctalgia 10036772	Proctalgia 10036772	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Dolor anal y rectal 10002115	Trastornos gastrointestinales 10017947
31	Bronquitis 10032644	Bronquitis no infecciosa 10062644	Enfermedades bronquiales NCOC 10006429	Trastornos bronquiales (excepto neoplasias) 10006436	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 10038738
32	Eritema perianal y en glúteo 100566273	Eritema perianal 10056273	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Eritema perianal 10056273	Trastornos gastrointestinales 10017947
32	Crisis gotosa. 10018627	Artropatías por depósito de cristales 10011505	Trastornos del metabolismo de las purinas 10076968	Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas 10037546	Trastornos del metabolismo y de la nutrición 10027433
45	Hemorroides 10019022	Varices gastrointestinales (excepto esofágicas) 10018029	Varicosidades y Hemorroides gastrointestinales 10018031	Enfermedades vasculares gastrointestinales 10017947	Trastornos gastrointestinales 10017947
45	Coriza 10011214	Rinitis 10039083	Infecciones del tracto respiratorio alto 10046319	Infecciones sin especificar patógeno 10021879	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 10038738
47	Poliartralgias 10003239	Signos y síntomas relacionados con las articulaciones 10023226	Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC 10027685	Trastornos articulares NCOC 10023213	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 10028395
47	Capsulitis 10007211	Periartritis 10034464	Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC 10027685	Trastornos articulares NCOC 10023213	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo 10028395
52	Prurito vaginal 10046918	Prurito vulvovaginal 10056530	Prurito NCOC 10049293	Enfermedades epidérmicas y dérmicas 10014982	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo 10040785
52	Candidiasis VAGINAL 10054152	Infecciones por cándida 10007134	Enfermedades por hongos 10017528	Infecciones por hongos de la piel y tejido subcutáneo 10040792	Infecciones e infestaciones 10021881
52	Prurito vaginal 10046918	Prurito vulvovaginal 10056530	Prurito NCOC 10049293	Enfermedades epidérmicas y dérmicas 10014982	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo 10040785
53	Diarrea 10012735	Diarrea 10012735	Diarrea (excepto infecciosa)	Enfermedades de la motilidad intestinal y	Trastornos gastrointestinales

			10012736	defecación 10017977	10017947
53	Diarrea 10012735	Diarrea 10012735	Diarrea (excluye infecciosa) 10012736	Enfermedades de la motilidad intestinal y defecación 10017977	Trastornos gastrointestinales 10017947
69	Hiperlipidemia 10020661	Hiperlipidemia 10020660	Hiperlipidemias NCOC 1002666	Trastornos del metabolismo de los lípidos 10013317	Trastornos del metabolismo y la nutrición 10027433
76	Hinchazón periproctal 10034645	Tumefacción anorrectal 10074526	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Hinchazón periproctal 10034645	Tumefacción anorrectal 10074526
77	Síndrome coronario agudo 10051592	Insuficiencia vascular y necrosis 10003216	Alteraciones isquémicas de las coronarias 10011085	Trastornos de las arterias coronarias 10011082	Trastornos cardiacos 10007541
78	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
78	Proctalga 10036772	Proctalga 10036772	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Dolor anal y rectal 10002115	Trastornos gastrointestinales 10017947
78	Proctalga 10036772	Proctalga 10036772	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Dolor anal y rectal 10002115	Trastornos gastrointestinales 10017947
85	Hinchazón periproctal 10034645	Tumefacción anorrectal 10074526	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947
87	Rinitis alérgica 10001723	Rinitis alérgica 10039085	Congestión e inflamación nasales 10028736	Trastornos del tracto respiratorio superior (excluye infecciones)1004630 4	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 10038738
89	Hinchazón periproctal 10034645	Tumefacción anorrectal 10074526	Síntomas y signos anales y rectales 10002118	Trastornos anorrectales NCOC 10002112	Trastornos gastrointestinales 10017947

Tabla 26. AA codificados según la terminología MedDRA.

4.6.1 Análisis comparativo de AA

Con el objeto de determinar la estimación de la ocurrencia de eventos adversos en la población se calculó el intervalo de confianza al 95% para cada grupo de acontecimientos adversos comparando los resultados entre ambos grupos (fibrina y PRGF). Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

	FIBRINA	PRGF
LEVE	33'33 (17'28; 52'81)	26'67 (12'27; 45'88)
MODERADO	53'33 (34'32; 71,65)	56'67 (37'42; 74'53)
GRAVE	13'33 (3'75; 30'72)	16'66 (5'64; 34'72)

Tabla 27. Análisis comparativo de AA.

5. Discusión

Hoy en día el tratamiento correcto de la patología fistulosa perianal de origen criptoglandular continúa siendo una cuestión por resolver. Esta patología constituye un importante problema tanto por su prevalencia como por su repercusión psicosocial y económica¹¹⁻¹⁶.

A pesar de que en los últimos 25 años se han desarrollado novedosas técnicas quirúrgicas para resolver este problema, en el momento actual no existe un tratamiento que garantice su resolución⁵⁸. El tratamiento ideal debería aunar dos conceptos: causar el mínimo daño al aparato esfinteriano para evitar así las alteraciones de la continencia y erradicar de forma definitiva el trayecto fistuloso sin que aparezcan recidivas posteriores^{59,60}.

En busca de un tratamiento definitivo de la fístula perianal criptoglandular compleja y dado que ha demostrado una importante eficacia en diferentes disciplinas por su papel en la regeneración tisular²⁵³, aparece el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) como una alternativa válida también en las fístulas²⁸⁴⁻²⁸⁷.

Como hemos desarrollado en la introducción, existen estudios que muestran que la aplicación de PRGF es un procedimiento sencillo, factible y seguro^{286,287}. Presenta unos resultados en curación prometedores y no altera la continencia tras la cirugía^{284,285,289}.

Sin embargo, estos resultados necesitan ser refrendados con un ensayo clínico randomizado, aleatorizado y con un grupo control que permita demostrar cual es el verdadero papel del sellado mediante PRGF en el tratamiento de la fístula criptoglandular.

5.1 Análisis crítico de la metodología del estudio

Desde que en 2011 aparece el primer estudio piloto que aplica plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la fístula perianal, se han desarrollado varios trabajos que nos hacen pensar que el PRGF es una buena alternativa al tratamiento^{284,285,289,282,283}. Sin embargo, no es hasta 2017²⁸⁷, que se publica un estudio diseñado bajo la rigurosidad de un ensayo clínico fase I/II en el que se corrobora la factibilidad y la seguridad de este procedimiento.

El siguiente paso para avanzar en el nivel de evidencia, consistía en diseñar un ensayo clínico fase III. Para ello hemos diseñado este primer trabajo unicéntrico, aleatorizado y doble ciego que compara el tratamiento de la fístula perianal mediante plasma rico en factores de crecimiento con otro agente sellante, la fibrina, en dos grupos paralelos.

Al disponer de un grupo control, se potencia la validez interna de nuestro estudio ya que nos hace posible establecer relaciones firmes de causalidad entre las variables independientes y dependientes. Ninguno de los trabajos realizados hasta el momento ha incluido un grupo comparativo^{284,285,289,282,283}.

No existe la menor duda de que existen factores que han causado sesgos en nuestros resultados y que analizaremos a continuación con el fin de que sean evitados en futuros estudios.

La selección de pacientes en la fístula anal implica casi irremediablemente que la elegibilidad definitiva del paciente sea en el mismo quirófano, ya que muchas veces resulta muy difícil definir algunos

de los criterios de selección sin una exploración minuciosa bajo anestesia. Este estudio ha sido diseñado de manera que existió una primera fase de screening (en la visita 0) y otra de selección final (tras la exploración en quirófano). Esto ha provocado que debido a que algunos criterios de exclusión (como la no identificación del OFI y la valoración exacta de la complejidad de la fístula) sólo se podían identificar en la visita de la intervención (visita 1), una vez el paciente ya había sido incluido en el estudio y randomizado, se han producido más pérdidas de las que estimábamos inicialmente, que hemos catalogado como “error de screening”. Para el grupo PRGF la pérdida ha sido tan solo un paciente (el 3% del tamaño muestral calculado), pero para el grupo control (grupo fibrina) la pérdida ha sido de 9 pacientes (el 27% del tamaño muestral calculado para este grupo).

Como posible solución futura a este problema, planteamos realizar una intervención quirúrgica previa a la inyección del sellante. En esta intervención, además de definir la elegibilidad del paciente, se colocará un sedal previo a la cirugía definitiva para drenar el trayecto fistuloso y reducir el riesgo de formación de abscesos.

Sólo 6 pacientes abandonaron el estudio durante el seguimiento; pero incluso en el caso de haber existido más pérdidas, en el diseño de este trabajo se estableció tres poblaciones de estudio. La población por intención de tratar (población IT) nos muestra los resultados de un mayor número de pacientes 56, estos pacientes son los pacientes que han sido tratados y que al menos han sido revisados en una consulta e incluye a los 6 pacientes que abandonaron el seguimiento. Sin embargo, hemos definido una población por intención de tratar modificada (población ITm)

ya que consideramos que sus resultados podrían adaptarse más a la realidad por incluirse en esta población todos aquellos pacientes tratados que han sido revisados al año de la intervención, es decir, todos los pacientes que no han abandonado el estudio (50 pacientes). La población de análisis por protocolo (población PP), constituye la población más pequeña (35 pacientes) ya que en ella solo hemos incluido a los pacientes que han completado el estudio sometiéndose al total de visitas que contempla el protocolo con lo cual los datos de esta población pueden ser más exactos con el hándicap de que se disminuye bastante el número de pacientes analizados en la misma.

En los trabajos presentados hasta la fecha, también se han reportado una muy baja tasa de pérdidas en el seguimiento. En el primer estudio piloto de van der Hagen et al²⁸² publicado en 2011, los 10 pacientes completaron el seguimiento de un año. Göttgens et al²⁸³, reporta tan solo una pérdida en el seguimiento a los 4 meses de los 25 pacientes intervenidos. Fernández-Hurtado²⁸⁴, tampoco reporta ninguna pérdida en los 10 pacientes intervenidos. En 2016, Moreno-Serrano²⁸⁵ comunica un abandono del estudio de tan solo 2 pacientes de los 23 incluidos.

5.2 Homogeneidad de la muestra

Existió homogeneidad en los dos grupos de tratamiento en cuanto a los datos demográficos con la salvedad de que en el grupo de pacientes tratados con PRGF, el porcentaje de varones ha sido significativamente

mayor (54'2% vs 81'2% para la población IT; 52'2% vs 78'6% para la población ITm; sin diferencias significativas para la población PP). Los datos relacionados con la sintomatología del paciente y el tipo de fístula han resultado ser homogéneos para todas las poblaciones de estudio.

5.3 Factibilidad de la técnica

El procedimiento se ha encontrado factible en el 82'14% de los pacientes. Los pacientes no factibles son considerados como un fallo en el screening inicial, como hemos comentado anteriormente, ya que durante la intervención son detectados criterios de exclusión que impiden la aplicación del tratamiento. Además se demostró que se trata de una intervención sencilla, ya que el tiempo medio de cirugía para el tratamiento con PRGF es de 26'25 ± 10'03 minutos.

5.4 Eficacia del tratamiento

Nuestro estudio ha demostrado que el PRGF es igual de efectivo que la fibrina en el tratamiento de la fístula perianal criptoglandular compleja.

La tasa de curación global para el grupo de pacientes tratados con fibrina ha sido del 58'3% (incluyendo la curación completa 41'7%, y la parcial 16'7%) para la población IT. Estos resultados, son similares a los encontrados en otros estudios publicados que como apuntábamos

anteriormente, estiman la tasa de curación entre el 30 y el 60%^{170,158,171,174,159-167,203,204,168,169}.

La tasa de curación global para el grupo de pacientes tratados con PRGF ha sido del 71%. En este caso, la curación completa ha sido del 48'4% y la curación parcial del 22'6% (población IT).

La diferencia en la tasa global de curación del grupo PRGF respecto al grupo fibrina ha sido del 12'7%. Sin embargo, esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p=0'608$).

Al comparar nuestros resultados con los estudios existentes encontramos que inicialmente, el primer estudio piloto apuntaba a una tasa de éxito de hasta un 90%²⁸². Los trabajos publicados posteriormente no han logrado mantener estos resultados iniciales tan prometedores, siendo la tasa de curación variable desde un 44'4% hasta un 83% en el primer año^{284,285,287,289,283}. Nuestros resultados son equiparables a los encontrados en estos estudios. Probablemente la variabilidad en los resultados se deban a las distintas técnicas empleadas. Gottgen²⁸³, por ejemplo, asocia la terapia con PRGF al colgajo de avance con lo que difícilmente podemos atribuir los resultados únicamente al sellante. Unos autores realizan sólo legrado de la fístula y aplicación del sellante, otros asocian el cierre del OFI, algunos colocan un sedal a todos los pacientes previos al sellado, etc^{284,287,289}. Esta variabilidad en la técnica quirúrgica posiblemente contribuya a disponer de resultados variables. Incluso, en el mismo grupo de trabajo se han mostrado resultados muy diferentes en eficacia realizando la misma técnica. En el estudio publicado en 2017 por de la Portilla et al²⁸⁷, la tasa de curación fue del 44'4%, mientras que el mismo grupo de trabajo, con la misma técnica quirúrgica, posteriormente ha obtenido mejores resultados como se muestran en este trabajo.

Probablemente, la curva de aprendizaje de la técnica, también haya influido en los resultados encontrados hasta la fecha esperándose una mejora de los mismos conforme los cirujanos vayan formándose en la realización de la técnica y con la sistematización de la misma.

Un aspecto interesante es el momento en el que la fístula está curada. Encontramos que la mayoría de nuestros pacientes curados experimenta la curación en la primera y segunda visita de revisión, es decir, en los primeros tres meses. No obstante, algunos pacientes pueden presentar curación posteriormente. En concreto, si nos fijamos en la población IT, en el grupo fibrina todas las curaciones ocurrieron en los primeros tres meses tras la cirugía, sin haber más pacientes curados en la visita 4 y 5 (visita a los 6 y 12 meses). Sin embargo, en el grupo PRGF, en la visita 3 hubo 14 pacientes curados y finalmente encontramos en la visita de revisión del año, 21 pacientes curados. Esto nos hace pensar que, aunque un porcentaje muy pequeño de nuestros pacientes, pueden presentar curación hasta los 6 meses o el año de seguimiento, por lo que sería razonable esperar hasta un año para plantear una nueva cirugía para el tratamiento de la recidiva. No obstante, en el caso de la fibrina, si el tratamiento no ha sido efectivo a los 3 meses, parece que no se consigue más curación al esperar hasta el año y podría plantearse una reintervención más precoz.

El momento en el que ocurre la curación de la fístula en el tratamiento con sellantas ya fue motivo de interés en 2016, cuando Giordano²⁹⁰ et al reportan que de los 28 pacientes con fístula perianal que tratan con pasta de Permacol®, el 54% obtiene la curación durante los

primeros 6 meses sin que aumente la tasa de éxito en la revisión a los 12 meses. Estos datos coinciden con los encontrados en el presente trabajo.

Otros aspectos valorados en cuanto a la eficacia del tratamiento han sido el dolor postquirúrgico, la continencia y la calidad de vida tras la cirugía.

A la luz de nuestros resultados, podemos afirmar que el sellado con PRGF es menos doloroso en el primer mes postoperatorio que el tratamiento con fibrina, por lo que los pacientes tratados con PRGF van a presentar un postoperatorio más favorable.

Como cabría esperar, ambos tratamientos no alteran la continencia, ya que no se han encontrado diferencias entre la valoración inicial y las evaluaciones posteriores a la intervención para ninguno de los dos grupos de tratamiento. Estos resultados son equiparables a los presentados en los estudios realizados hasta la fecha que tanto para la fibrina como para el PRGF, establecen que estos tratamientos no producen deterioro de la continencia, siendo esta una de las principales ventajas del tratamiento de la fístula perianal con sellantes^{284,285,287,289,282,283,170,159-161,163,164,204,169,258}.

Hemos analizado la calidad de vida de nuestros pacientes previa y tras el tratamiento. Nuestros datos reflejan que el sellado con PRGF, además de ser tan eficaz como la fibrina en el tratamiento de la fístula perianal, mejora significativamente algunos parámetros de la calidad de vida como el dolor corporal. Los pacientes valoraron con una puntuación significativamente mejor su percepción del dolor corporal tras el tratamiento con PRGF en comparación con los pacientes del grupo control. Los estudios disponibles hasta la fecha han comunicado del mismo modo una mejoría en algunos parámetros del test de calidad de

vida tras el tratamiento de las fístulas perianales mediante sellado con PRGF²⁸⁹, sin embargo, nuestro estudio demuestra por primera vez la superioridad en términos de calidad de vida del tratamiento con PRGF frente a un grupo control.

Del mismo modo, teniendo en cuenta los resultados ecográficos tras el tratamiento, hemos encontrado que el tratamiento con PRGF presenta la misma tasa de curación ecográfica que el grupo control, encontrándose una curación en torno al 50% para ambos grupos. Los resultados en curación en ecografía son similares a los resultados en curación completa, ya que probablemente los pacientes que presentan curación parcial, presentarán un trayecto residual en la ecografía aunque clínicamente no presenten supuración ni secreción serosa.

5.5 Variables relacionadas con la curación

Aun sin ser un objetivo de nuestro estudio, hemos querido analizar las variables que podían influir en los resultados encontrando algunas relaciones ya descritas previamente en la literatura.

5.5.1 Datos demográficos y su relación con la curación

Llama la atención la relación que hemos encontrado entre la curación y la edad de los pacientes, ya que en el grupo fibrina los

pacientes no curados tuvieron una edad menor que los curados. Estos resultados no son concordantes con los encontrados en otros estudios ya que la edad avanzada ha sido descrita como un factor de riesgo de recidiva y no como un factor predictor para la curación^{60,67,72,73}.

Otro dato que si puede tener implicación en la curación es el hábito tabáquico, para ambos grupos de tratamiento hemos identificado un mayor porcentaje de fumadores en los pacientes no curados. Ya se ha descrito el tabaquismo como un factor de riesgo de fracaso del tratamiento, coincidiendo así nuestros resultados con los presentados en la literatura^{291,109}.

5.5.2 Datos de la fístula y su relación con la curación

El tiempo de evolución de la fístula también ha influido en nuestros resultados. Los pacientes no curados, presentaron una mediana de meses de evolución de la fístula significativamente mayor que los curados en ambos grupos de tratamiento.

También hemos encontrado relación entre la curación y la colocación previa de un sedal para ambos grupos de tratamiento. Entre los pacientes no curados, el número de pacientes con sedal en el momento de la cirugía fue menor que en los pacientes curados. Como ya se ha descrito en la literatura^{292,293,76}, parece lógico pensar que el control del foco séptico previo a la intervención mediante la colocación de sedal puede contribuir a obtener mejores resultados. Es por esto que muchos protocolos actuales para el sellado de fístulas perianales incluye en todos

sus pacientes la colocación del sedal como paso previo al tratamiento con el sellante.

5.5.3 Dolor y su relación con la curación

Tal como era esperable, los pacientes no curados tienen más dolor. De manera que en los dos grupos de tratamiento la mediana del EVA ha sido mayor en los pacientes no curados en todas las visitas.

5.5.4 Expulsión del tapón y su relación con la curación

Por último, y solo para la población PP, hemos visto que en el grupo fibrina, los pacientes no curados referían haber expulsado un tapón de fibrina en el postoperatorio, lo que ocurrió en una menor proporción de pacientes curados.

Esta relación entre el fracaso del tratamiento y la expulsión del tapón ya ha sido descrita anteriormente para otro tipo de sellantes como el Bioglu¹⁷² y para los plug²⁹⁴.

5.5.5 Otros factores y su relación con la curación

Al comparar nuestros resultados con la literatura hemos identificado que no todos ellos son concordantes con lo descrito hasta la fecha. Se conocen como factores que influyen en la no curación o en la recidiva el número de intervenciones previas^{60,73}; sin embargo, no hemos

encontrado esta relación. También se han descrito un mayor porcentaje de fracaso en las fístulas supraesfinterianas y extraesfinterianas. No hemos hallado diferencias en este aspecto, probablemente porque en un alto porcentaje se han tratado de fístulas transesfinterianas y esto ha influido en que no se puedan establecer diferencias significativas. Otros datos relacionados con la recidiva como el sexo femenino y los trayectos anteriores tampoco se han visto reflejado en el presente trabajo. Un factor ampliamente descrito en su relación con el fracaso del tratamiento es la experiencia del cirujano^{60,61}. En nuestro caso, todos los pacientes han sido intervenidos por el mismo grupo de cirujanos especializados en cirugía Colorrectal por lo que este factor no ha debido de influir en la tasa de éxito.

5.6 Seguridad del tratamiento

El tratamiento con PRGF ya había demostrado ser seguro en el ensayo clínico fase II publicado por de la Portilla et al²⁸⁷ en 2017. Sin embargo, en el presente estudio se han mostrado aún mejores resultados en seguridad, ya que en el estudio mencionado se reportaron un total de 9 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en 36 pacientes, dos de ellos graves. En nuestro estudio sobre una población de seguridad de 56 pacientes, tan solo se han identificado 4 eventos adversos relacionados y ninguno de ellos han sido graves.

Este aspecto no suele estar reflejado en los estudios, ya que suele limitarse a discutir de una forma más superficial los eventos adversos y no

lo hacen de una forma tan pormenorizada. Pero en general, podemos confirmar que el uso de sellantes en la fístula perianal es seguro.

5.7 Costes, reproductividad e implicación en la práctica clínica

Con este estudio hemos demostrado que el sellado de la fístula perianal criptoglandular mediante adhesivo de fibrina y PRGF son procedimientos seguros y eficaces, con un perfil similar de acontecimientos adversos y con unas tasas de curación aunque ligeramente mayor para el PRGF, sin diferencias significativas entre ambos tratamientos. Del mismo modo, ambos procedimientos han demostrado no tener consecuencias negativas en la continencia de los pacientes tras su aplicación.

Los dos procedimientos han demostrado ser factibles y sencillos con un tiempo quirúrgico de unos 30 minutos para ambos procedimientos.

El tratamiento con PRGF parece tener una mejor tolerancia por el paciente ya que ha demostrado tener un dolor posquirúrgico significativamente menor que la fibrina al mes de la intervención, lo que puede ser una ventaja a la hora de decidirse por uno u otro tratamiento.

Del mismo modo, el tratamiento con PRGF parece mejorar la calidad de vida al año de la intervención respecto al tratamiento con fibrina, ya que los pacientes tratados con PRGF han presentado una mejoría de los aspectos de la calidad de vida relacionados con el dolor corporal al año de la intervención significativamente mayor que los pacientes tratados con fibrina.

Otros aspectos a destacar que nos podrían hacer decantarnos por uno u otro tratamiento es que el PRGF al ser una sustancia autóloga, no

producirá efectos adversos tales como hipersensibilidad que es un efecto adverso descrito para el tratamiento con el sellante sintético de fibrina.

Aunque no ha sido motivo de análisis de nuestro estudio, el impacto económico que podría conllevar el uso de PRGF puede suponer una ventaja, ya que, una vez obtenida la centrifugadora, el coste del material para extraer y activar los PRGF es mínimo (50€) en comparación al precio del sellante de fibrina (250€).

Es por esto que la terapia con PRGF en el tratamiento de las fístulas perianales ha demostrado ser un procedimiento eficaz y seguro que proporciona mejoras en la calidad asistencial, siendo una terapia costo-efectiva que de ser autorizada, conllevaría un ahorro importante el Sistema Nacional de Salud. Las evidencias arrojadas en la actualidad hacen latente la necesidad de la sistematización del uso de los PRGF ya que actualmente solo puede ser utilizado en el contexto de ensayos clínicos bajo el amparo de la AEMPS.

6. Conclusiones

1. El uso de PRGF como agente sellante para el tratamiento de la fístula anal compleja de origen criptoglandular presenta una eficacia similar al sellante de fibrina.
2. Todos los pacientes tratados con fibrina que presentaron curación tuvieron respuesta al tratamiento en los tres primeros meses tras la cirugía sin presentar curación posterior. Los pacientes tratados con PRGF presentan en su mayoría curación en los tres primeros meses, aunque un porcentaje menor obtuvo la curación a los 6 meses e incluso al año del seguimiento.
3. Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento presentaron curación ecográfica.
4. No se han observado variaciones en la continencia de los pacientes tras el tratamiento con sellante de fibrina o PRGF.
5. La calidad de vida de los pacientes tratados con PRGF se ha visto incrementada respecto a los pacientes tratados con fibrina, en concreto en los aspectos relacionados con el dolor corporal.
6. Ambos tratamientos han demostrado ser seguros, mostrando un perfil de acontecimientos adversos asumible.

Bibliografía

1. Blanchard CE. The romance of Medical Success. Publishers, Press; 1938.
2. Arderne J. Treatises of fistula-in-ano. D'Arcy Power. Press OU, editor. Oxford University Press; 1910.
3. Pluchinotta A. Storia iustrata della proctologia. Ciba Geigy Edizioni; 1992.
4. Cosman BC. All's Well That Ends Well: Shakespeare's treatment of anal fistula. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):914-24.
5. Greenshaw L. ST Mark's Hospital. A social history of a specialised hospital. Oxford University Press; 1985.
6. Golinger JC, Duthie HL, Nizon HH LBH. Surgery of ht Anus, Rectum and Colon. 1967.
7. Gordon PH. Anorectal anatomy and physiology. *Gastroenterol Clin North Am*; 2001. 30:1-13.
8. Parrilla Paricio P LGJ. Manuel de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2010. 573-585 p.
9. Parks AG, Gordon PH HJ. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63:1-12.
10. Abcarian H. Anorectal infection: abscess-fistula. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24:14-21.
11. Ramanujam PS, Prasad ML, Abcarian H TA. Perianal abscesses and fistular. A study of 1023 patients. *Dis Colon Rectum*. 1984;27:593-7.
12. Scoma JA, Salvati EP RR. Incidence of fistulas subsequent to anal abscesses. *Dis Colon Rectum*. 1974;17(3):357-9.
13. Vasilevsky CA GP. The incidence of recurrent abscesses or fistula-in-ano following anorectal suppuration. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(2):126-30.
14. Piazza PJ RJ. Perianal abscess and fistula-in-ano children. *Dis Colon Rectum*. 1990;33(12):1014-6.
15. Niyogi A, Agarwai T, Broadhurst J AR. Management of perianal abscess and fistula-in-ano in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2010;20(1):35-9.
16. Nelson RL, Abcarian H, Davis FG P V. Prevalence of bening anorectal disease in a randomly selected population. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(4):341-4.
17. P S. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;73(4):219-24.
18. Hamadani A, Haigh PI, Liu IL AM. Who is at risk for developing chronic anal fistula or recurrent anal sepsis after initial perianal abscess? *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):217-21.
19. 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;18(7):635-9.
20. Sözener U, Gedik E, Kessaf Asiar A, Ergun H, Halil Ethan A, Memikoglu O, Bulent Erkek A AKM. 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;54(8):923-9.
21. PARKS AG. Pathogenesis and treatment of fistuila-in-ano. *Br Med J*. 1961;1(5224):463-9.
22. Hermann G DL. Sur la muqueuse la region de la region cloacale du rectum. *CR Acad Sd*. 1880;90:1301.
23. KRATZER GL, DOCKERTY MB. Histopathology of the anal ducts. *Surg Gynecol*

- Obstet. 1947;84(3):333-8.
24. Onkelen RS Van, Melief MPGMVMJ. Pro-inflammatory cytokines in cryptoglandular anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2016;20(9):619-25.
 25. Navarro A, Martí M, García-Domingo MI, Gómez R MC. Diagnosis and treatment of complex anorectal fistulas. *Cir Esp.* 2004;76(3):142-8.
 26. Fazio VW. Complex anal fistulae. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987;16(1):93-114.
 27. 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;59(12):1117-33.
 28. Sneider EB, Maykel JA. Anal abscess and fistula. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(4):773-84.
 29. Goodsall DH ME. Diseases of the anus and rectum. Part I. London: Logmans, Green and Co.; 1900. 92 p.
 30. Klein JW. Common anal problems. *Med Clin North Am.* 2014;98(3):609-23.
 31. Morris J, Spencer JA, Ambrose NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *Radiographics.* 2000;20(3):623-7.
 32. Lunniss PJ, Barker PG, Sultan AH, Armstrong P, Reznik RH, Bartram CI, et al. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(7):708-18.
 33. Stoker J, Hussain SM, van Kempen D, Elevelt AJ, Lameris JS. Endoanal coil in MR imaging of anal fistulas. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(2):360-2.
 34. Makowiec F, Laniado M, Jehle EC, Claussen CD, Starlinger M. Magnetic resonance imaging in perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1995;1(4):256-65.
 35. Garcia-Granero A, Granero-Castro P, Frasson M, Flor-Lorente B, Carreno O, Espi 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.
 36. Law PJ, Talbot RW, Bartram CI, Northover JM. Anal endosonography in the evaluation of perianal sepsis and fistula in ano. *Br J Surg.* 1989;76(7):752-5.
 37. Cheong DM, Nogueras JJ, Wexner SD, Jagelman DG. Anal endosonography for recurrent anal fistulas: image enhancement with hydrogen peroxide. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(12):1158-60.
 38. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Eijsbouts QA, Cuesta MA, Meuwissen SG. Hydrogen peroxide-enhanced transanal ultrasound in the assessment of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(9):1147-52.
 39. Kruskal JB, Kane RA, Morrin MM. Peroxide-enhanced anal endosonography: technique, image interpretation, and clinical applications. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S173-89.
 40. Navarro-Luna A, Garcia-Domingo MI, Rius-Macias J, Marco-Molina C. Ultrasound study of anal fistulas with hydrogen peroxide enhancement. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(1):108-14.
 41. Rada R PM. Papel de la ecografía endorrectal en la sepsis perianal: fistula anal. In: *Compendio teórico-práctico de la ecografía anorrectal y colónica endoscópica.* FOINCO; 2012. p. 145-60.
 42. Brillantino 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;30(4):535–42.
43. 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;8(7):513–20.
 44. Kolodziejczak M, Santoro GA, Obcowska A, Lorenc Z, Manczak M, Sudol-Szopinska I. Three-dimensional endoanal ultrasound is accurate and reproducible in determining type and height of anal fistulas. *Colorectal Dis.* 2017;19(4):378–84.
 45. 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;17(12):1187–9.
 46. 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;233(3):674–81.
 47. Pomerri F, Dodi G, Pintacuda G, Amadio L, Muzzio PC. Anal endosonography and fistulography for fistula-in-ano. *Radiol Med.* 2010;115(5):771–83.
 48. Weisman N, Abbas MA. Prognostic value of endoanal ultrasound for fistula-in-ano: a retrospective analysis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(7):1089–92.
 49. Visscher AP, Felt-Bersma RJF. Endoanal ultrasound in perianal fistulae and abscesses. *Ultrasound Q.* 2015;31(2):130–7.
 50. 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;55(5):576–85.
 51. Maconi G, Ardizzone S, Greco S, Radice E, Bezzio C, Bianchi Porro G. Transperineal ultrasound in the detection of perianal and rectovaginal fistulae in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(10):2214–9.
 52. Maconi G, Tonolini M, Monteleone M, Bezzio C, Furfaro F, Villa C, et al. Transperineal perineal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the assessment of perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(13):2737–43.
 53. Nevler A, Beer-Gabel M, Lebedyev A, Soffer A, Gutman M, Carter D, et al. Transperineal ultrasonography in perianal Crohn's disease and recurrent cryptogenic fistula-in-ano. *Colorectal Dis.* 2013;15(8):1011–8.
 54. 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;18(2):165–71.
 55. Weisman RI, Orsay CP, Pearl RK, Abcarian H. The role of fistulography in fistula-in-ano. Report of five cases. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(2):181–4.
 56. Caliste X, Nazir S, Goode T, Street JH 3rd, Hockstein M, McArthur K, et al. Sensitivity of computed tomography in detection of perirectal abscess. *Am Surg.* 2011;77(2):166–8.
 57. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1064–72.
 58. Malik AI, Nelson RL. Surgical management of anal fistulae: a systematic

- review. *Colorectal Dis.* 2008;10(5):420–30.
59. Ereifej S, Lestar B, Hornok L, Ritter L, Kiss J. [Treatment of anal fistulas]. *Magy Seb.* 2000;53(6):263–6.
 60. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Madoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(7):723–9.
 61. Jordan J, Roig J V, Garcia-Armengol J, Garcia-Granero E, Solana A, Lledo S. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Colorectal Dis.* 2010;12(3):254–60.
 62. Sainio P, Husa A. Fistula-in-ano. Clinical features and long-term results of surgery in 199 adults. *Acta Chir Scand.* 1985;151(2):169–76.
 63. 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;51(10):1475–81.
 64. Ellis CN. Sphincter-preserving fistula management: what patients want. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(12):1652–5.
 65. Marks CG, Ritchie JK. Anal fistulas at St Mark's Hospital. *Br J Surg.* 1977;64(2):84–91.
 66. Roig J V, Jordan J, Garcia-Armengol J, Esclapez P, Solana A. Changes in anorectal morphologic and functional parameters after fistula-in-ano surgery. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(8):1462–9.
 67. Ommer A, Wenger FA, Rolfs T, Walz MK. Continence disorders after anal surgery--a relevant problem? *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(11):1023–31.
 68. van Tets WF, Kuijpers HC. Continence disorders after anal fistulotomy. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(12):1194–7.
 69. Ho YH, Tan M, Leong AF, Seow-Choen F. Marsupialization of fistulotomy wounds improves healing: a randomized controlled trial. *Br J Surg.* 1998;85(1):105–7.
 70. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77–97.
 71. de la Portilla F, Calero-Lillo A, Jimenez-Rodriguez RM, Reyes ML, Segovia-Gonzalez M, Maestre MV, et al. Validation of a new scoring system: Rapid assessment faecal incontinence score. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(9):203–7.
 72. 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;22(9):1071–5.
 73. 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;90(10):1250–5.
 74. Sjudahl R. Proposal: a score to select patients for fistulotomy. *Colorectal Dis.* 2010;12(5):487–9.
 75. Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, Buie WD, Cohen J, Orsay C, et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum.* 2005;48(7):1337–42.
 76. Williams JG, Farrands PA, Williams AB, Taylor BA, Lunniss PJ, Sagar PM, et al. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2007;9 Suppl 4:18–50.

77. Malik AI, Nelson RL, Tou S. Incision and drainage of perianal abscess with or without treatment of anal fistula. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(7):CD006827.
78. 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.
79. 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. *Colorectal Dis*. 2016;18(3):279–85.
80. 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;23(9):833–8.
81. Sangwan YP, Rosen L, Riether RD, Stasik JJ, Sheets JA, Khubchandani IT. Is simple fistula-in-ano simple? *Dis Colon Rectum*. 1994;37(9):885–9.
82. Vasilevsky CA, Gordon PH. Results of treatment of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(4):225–31.
83. Bokhari S, Lindsey I. Incontinence following sphincter division for treatment of anal fistula. *Colorectal Dis*. 2010;12(7 Online):e135-9.
84. Lunniss PJ, Kamm MA, Phillips RK. Factors affecting continence after surgery for anal fistula. *Br J Surg*. 1994;81(9):1382–5.
85. Gottgens 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.
86. Visscher AP, Schuur D, Roos R, Van der Mijnsbrugge GJH, Meijerink WJHJ, Felt-Bersma RJF. Long-term follow-up after surgery for simple and complex cryptoglandular fistulas: fecal incontinence and impact on quality of life. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(5):533–9.
87. Belmonte Montes C, Ruiz Galindo GH, Montes Villalobos JL, Decanini Teran C. [Fistulotomy vs fistulectomy. Ultrasonographic evaluation of lesion of the anal sphincter function]. *Rev Gastroenterol Mex*. 1999;64(4):167–70.
88. Kronborg O. To lay open or excise a fistula-in-ano: a randomized trial. *Br J Surg*. 1985;72(12):970.
89. 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;67(3):339–42.
90. Ratto C, Litta F, Donisi L, Parello A. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2015;19(7):391–400.
91. Ho KS, Tsang C, Seow-Choen F, Ho YH, Tang CL, Heah SM, et al. Prospective randomised trial comparing ayurvedic cutting seton and fistulotomy for low fistula-in-ano. *Tech Coloproctol*. 2001;5(3):137–41.
92. 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;7(2):89–94.
93. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Dis*. 2009;11(6):564–71.
94. Hammond TM, Knowles CH, Porrett T, Lunniss PJ. The Snug Seton: short and medium term results of slow fistulotomy for idiopathic anal fistulae.

- Colorectal Dis. 2006;8(4):328–37.
95. Galis-Rozen E, Tulchinsky H, Rosen A, Eldar S, Rabau M, Stepanski A, et al. Long-term outcome of loose seton for complex anal fistula: a two-centre study of patients with and without Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2010;12(4):358–62.
 96. Vial M, Pares D, Pera M, Grande L. Faecal incontinence after seton treatment for anal fistulae with and without surgical division of internal anal sphincter: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2010;12(3):172–8.
 97. Noble G. 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.
 98. LAIRD DR. Procedures used in treatment of complicated fistulas. *Am J Surg.* 1948;76(6):701–8.
 99. Rothenberger DA, Christenson CE, Balcos EG, Schottler JL, Nemer FD, Nivatvongs S, et al. Endorectal advancement flap for treatment of simple rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(4):297–300.
 100. Del Pino A, Nelson RL, Pearl RK, Abcarian H. Island flap anoplasty for treatment of transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(2):224–6.
 101. Zimmerman DD, Briel JW, Gosselink MP, Schouten WR. Anocutaneous advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(10):1474–80.
 102. Jarrar A, Church J. Advancement flap repair: a good option for complex anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(12):1537–41.
 103. Mitalas LE, Dwarkasing RS, Verhaaren R, Zimmerman DDE, Schouten WR. Is the outcome of transanal advancement flap repair affected by the complexity of high transsphincteric fistulas? *Dis Colon Rectum.* 2011;54(7):857–62.
 104. Madbouly KM, El Shazly W, 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.
 105. 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;45(12):1622–8.
 106. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(4):486–95.
 107. 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;
 108. Mitalas LE, Gosselink MP, Zimmerman DDE, Schouten WR. Repeat transanal advancement flap repair: impact on the overall healing rate of high transsphincteric fistulas and on fecal continence. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1508–11.
 109. Ellis CN, Clark S. Effect of tobacco smoking on advancement flap repair of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(4):459–63.
 110. 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;45(12):1616–21.
 111. Goos M, Manegold P, Gruneberger 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.
112. Jones IT, Fazio VW, Jagelman DG. The use of transanal rectal advancement flaps in the management of fistulas involving the anorectum. *Dis Colon Rectum.* 1987;30(12):919–23.
 113. Schwandner O. Obesity is a negative predictor of success after surgery for complex anal fistula. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:61.
 114. Schouten WR, Zimmerman DD, Briel JW. Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(11):1413–9.
 115. Uribe N, Balciscueta Z, Minguez M, Martin MC, Lopez M, Mora F, et al. “Core out” or “curettage” in rectal advancement flap for cryptoglandular anal fistula. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(5):613–9.
 116. Balciscueta Z, Uribe N, Minguez M, Garcia-Granero E. The changes in resting anal pressure after performing full-thickness rectal advancement flaps. *Am J Surg.* 2017;
 117. 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.
 118. Dubsky 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;51(6):852–7.
 119. Uribe Quintana N, Aguado Perez M, Minguez Perez M, Ortiz Tarin I, Millan Scheiding M, Martin Dieguez MC, et al. [Impact of endorectal advancement flaps in fecal incontinence]. *Cir Esp.* 2009;86(4):224–9.
 120. Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, Andreu-Ballester JC, Garcia-Granero E. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;
 121. 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;25(12):1499–502.
 122. van 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;23(7):697–701.
 123. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1736–40.
 124. Matos D, Lunniss PJ, Phillips RK. Total sphincter conservation in high fistula in ano: results of a new approach. *Br J Surg.* 1993;80(6):802–4.
 125. 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;90(3):581–6.
 126. 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.* Italy; 2010. p. 53–4.
 127. Shanwani A, Nor AM, Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1):39–42.
 128. Aboulian A, Kaji AH, Kumar RR. Early result of ligation of the intersphincteric fistula tract for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(3):289–92.

129. Hong KD, Kang S, Kalaskar S, Wexner SD. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2014;18(8):685–91.
130. Bleier JIS, Moloo H, Goldberg SM. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1):43–6.
131. 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. *Colorectal Dis.* 2012;14(5):599–603.
132. 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;53(10):1361–4.
133. Sirany A-ME, Nygaard RM, Morken JJ. The ligation of the intersphincteric fistula tract procedure for anal fistula: a mixed bag of results. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):604–12.
134. Alasari S, Kim NK. Overview of anal fistula and systematic review of ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT). *Tech Coloproctol.* 2014;18(1):13–22.
135. Vergara-Fernandez O, Espino-Urbina LA. Ligation of intersphincteric fistula tract: what is the evidence in a review? *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6805–13.
136. Zirak-Schmidt S, Perdawood SK. Management of anal fistula by ligation of the intersphincteric fistula tract - a systematic review. *Dan Med J.* 2014;61(12):A4977.
137. 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.
138. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(3):371–6.
139. 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;49(12):1817–21.
140. Ellis CN. Bioprosthetic plugs for complex anal fistulas: an early experience. *J Surg Educ.* 2007;64(1):36–40.
141. Adamina M, Hoch JS, Burnstein MJ. To plug or not to plug: a cost-effectiveness analysis for complex anal fistula. *Surgery.* 2010;147(1):72–8.
142. 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;52(1):18–22.
143. El-Gazzaz G, Zutshi M, Hull T. A retrospective review of chronic anal fistulae treated by anal fistulae plug. *Colorectal Dis.* 2010;12(5):442–7.
144. Kleif J, Hagen K, Wille-Jorgensen P. Acceptable results using plug for the treatment of complex anal fistulas. *Dan Med Bull.* 2011;58(3):A4254.
145. Safar B, Jobanputra S, Sands D, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Anal fistula plug: initial experience and outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(2):248–52.
146. de la Portilla F. Gore Bio-A((R)) fistula plug for complex anal fistula: the results should be interpreted cautiously. Vol. 15, *Colorectal disease : the*

- official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. England; 2013. p. 628–9.
147. 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;51(6):838–43.
 148. Garg P, Song J, Bhatia A, Kalia H, Menon GR. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):965–70.
 149. 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;53(5):798–802.
 150. The Surgisis AFP anal fistula plug: report of a consensus conference. *Colorectal Dis*. 2008;10(1):17–20.
 151. Wang JY, Garcia-Aguilar J, Sternberg JA, Abel ME, Varma MG. Treatment of transsphincteric anal fistulas: are fistula plugs an acceptable alternative? *Dis Colon Rectum*. 2009;52(4):692–7.
 152. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, Oteiza F, Armendariz 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;96(6):608–12.
 153. 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;54(4):387–93.
 154. Narang SK, Jones C, Alam NN, Daniels IR, Smart NJ. Delayed absorbable synthetic plug (GORE(R) BIO-A(R)) for the treatment of fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(1):37–44.
 155. 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. *Ger Med Sci*. 2012;10:Doc13.
 156. Christoforidis D. Who benefits from the anal fistula plug? Vol. 53, *Diseases of the colon and rectum*. United States; 2010. p. 1105–6.
 157. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis*. 2004;6(5):308–19.
 158. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, Pearl RK, Nelson RL, Sone JH, et al. Repair of fistulas-in-ano using fibrin adhesive: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(7):944–50.
 159. Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJM, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(12):1608–15.
 160. Sentovich SM. Fibrin glue for anal fistulas: long-term results. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(4):498–502.
 161. Buchanan GN, Bartram CI, Phillips RKS, Gould SWT, Halligan S, Rockall TA, et al. Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(9):1167–74.
 162. Loungnarath R, Dietz DW, Mutch MG, Birnbaum EH, Kodner IJ, Fleshman JW. Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):432–6.
 163. 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;48(4):799–808.
164. Damini DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C. Fibrin glue in the management of complex anal fistula. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(4):300–3.
 165. Altomare DF, Greco VJ, Tricomi N, Arcana F, Mancini S, Rinaldi M, et al. Seton or glue for trans-sphincteric anal fistulae: a prospective randomized crossover clinical trial. *Colorectal Dis*. 2011;13(1):82–6.
 166. Maralcan G, Baskonus I, Aybasi N, Gokalp A. The use of fibrin glue in the treatment of fistula-in-ano: a prospective study. *Surg Today*. 2006;36(2):166–70.
 167. Yeung JMC, Simpson JAD, Tang S-W, Armitage NC, Maxwell-Armstrong C. Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano--a method worth sticking to? *Colorectal Dis*. 2010;12(4):363–6.
 168. Witte ME, Klaase JM, Gerritsen JJGM, Kummer EW. Fibrin glue treatment for simple and complex anal fistulas. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(76):1071–3.
 169. Zmora O, Mizrahi N, Rotholtz N, Pikarsky AJ, Weiss EG, Noguera JJ, et al. Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):584–9.
 170. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(9):1136–9.
 171. 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;42(5):607–13.
 172. de la Portilla F, Rada R, Vega J, Cisneros N, Maldonado VH, Sanchez-Gil JM. Long-term results change conclusions on BioGlue in the treatment of high transsphincteric anal fistulas. Vol. 53, *Diseases of the colon and rectum*. United States; 2010. p. 1220–1.
 173. 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;34(8–9):477–82.
 174. Patrlj L, Kocman B, Martinac M, Jadrijevic S, Sosa T, Sebecic B, et al. Fibrin glue-antibiotic mixture in the treatment of anal fistulae: experience with 69 cases. *Dig Surg*. 2000;17(1):77–80.
 175. Barillari P, Basso L, Larcinese A, Gozzo P, Indinnimeo M. Cyanoacrylate glue in the treatment of ano-rectal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(8):791–4.
 176. de la Portilla F, Rada R, Leon 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.
 177. Abbas MA, Tejirian T. Bioglue for the treatment of anal fistula is associated with acute anal sepsis. Vol. 51, *Diseases of the colon and rectum*. United States; 2008. p. 1155; author reply 1156.
 178. Roig J V, Garcia-Armengol J. [Treatment of complex cryptoglandular anal fistulas. Does it still require an experienced surgeon?]. *Cir Esp*. 2013;91(2):78–89.
 179. de la Portilla F. Células y medicina regenerativa. Células madre o troncales. Conceptos y definiciones. Tipos (Embrionarias y Adultas). El nicho de las células madre. Transferencia y reprogramación nuclear. Monitorización de

- las células madre. In: Gandulfo Impresores SL, editor. Nociones sobre ingeniería tisular y medicina regenerativa aplicada. 1ª. Sevilla; 2016. p. 33–50.
180. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Garcia LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(5):451–4.
 181. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodriguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(7):1416–23.
 182. 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;52(1):79–86.
 183. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet (London, England).* 2016;388(10051):1281–90.
 184. Al-Maawali AKS, Nguyen P, Phang PT. Modern Treatments and Stem Cell Therapies for Perianal Crohn's Fistulas. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1651570.
 185. Lightner AL, Faubion WA. Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: What We've Accomplished and What We Still Need To Do. *J Crohns Colitis.* 2017;
 186. Borowski DW, Gill TS, Agarwal AK, Bhaskar P. Autologous adipose-tissue derived regenerative cells for the treatment of complex cryptoglandular fistula-in-ano: a report of three cases. *BMJ Case Rep.* 2012;2012.
 187. 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;22(6):593–600.
 188. 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.
 189. 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;
 190. Giamundo P, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser--FiLaC: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis.* 2014;16(2):110–5.
 191. 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;19(8):449–53.
 192. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011;15(4):417–22.

193. Kochhar G, Saha S, Andley M, Kumar A, Saurabh G, Pusuluri R, et al. Video-assisted anal fistula treatment. *JLS J Soc Laparoendosc Surg.* 2014;18(3).
194. 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;20(6):389–93.
195. 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;20(5):279–85.
196. Liaqat N, Iqbal A, Dar SH, Liaqat F. Video Assisted Anal Fistula Treatment in a Child with Perianal Fistula. *APSP J Case Rep.* 2016;7(1):3.
197. Zarin M, Khan MI, Ahmad M, Ibrahim M, Khan MA. VAAFT: Video Assisted Anal Fistula Treatment; Bringing revolution in Fistula treatment. *Pakistan J Med Sci.* 2015;31(5):1233–5.
198. Giordano M, Estienne G, Mandolino F. Case History Review of 2.467, Anal Fistulae Surgically Treated with, the Method of Arnous's French School. *Surg Technol Int.* 2017;30.
199. Lockhart JP. Discussion on fistula-in-ano. *Proc Roy Soc Med.* 1929;22:1331–41.
200. Hedelin H, Nilson AE, Teger-Nilsson AC, Thorsen G. Fibrin occlusion of fistulas postoperatively. *Surg Gynecol Obstet.* 1982;154(3):366–8.
201. Hjortrup A, Moesgaard F, Kjaergard J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(9):752–4.
202. Zmora O, Neufeld D, Ziv Y, Tulchinsky H, Scott D, Khaikin M, et al. Prospective, multicenter evaluation of highly concentrated fibrin glue in the treatment of complex cryptogenic perianal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(12):2167–72.
203. Adams T, Yang J, Kondylis LA, Kondylis PD. Long-term outlook after successful fibrin glue ablation of cryptoglandular transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(10):1488–90.
204. Tyler KM, Aarons CB, Sentovich SM. Successful sphincter-sparing surgery for all anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1535–9.
205. de Parades V, Far HS, Etienney I, Zeitoun J-D, Atienza P, Bauer P. Seton drainage and fibrin glue injection for complex anal fistulas. *Colorectal Dis.* 2010;12(5):459–63.
206. Gil-Albarova J; Garrido-Lahiguera R, Gil-Albarova R M-GM. Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia génica en Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Mapfre Med.* 2003;14:51–65.
207. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):248–66.
208. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52(2):161–5; discussion 166.
209. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638–46.
210. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):489–96.
211. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers.

- Ophthalmology. 2007;114(7):1286–1293.e1.
212. Caffesse RG, Quinones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*. 1993;1:69–79.
 213. Caton JG, Greenstein G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 1993;1(1):9–15.
 214. Gallo I, Saenz A, Artinano E, Esquide J. Autologous platelet-rich plasma: effect on sternal healing in the sheep model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(3):223–5.
 215. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(6):525–7.
 216. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF-alpha and other growth factors in vivo: analysis by mRNA phenotyping. *Science*. 1988;241(4866):708–12.
 217. Fisher DM, Wong JM-L, Crowley C, Khan WS. Preclinical and clinical studies on the use of growth factors for bone repair: a systematic review. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013;8(3):260–8.
 218. Clemmons DR. Structural and functional analysis of insulin-like growth factors. *Br Med Bull*. 1989;45(2):465–80.
 219. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84(2):415–21.
 220. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007;28(31):4551–60.
 221. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14(4):529–35.
 222. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006;24(5):227–34.
 223. Murray MM, Spindler KP, Abreu E, Muller JA, Nedder A, Kelly M, et al. Collagen-platelet rich plasma hydrogel enhances primary repair of the porcine anterior cruciate ligament. *J Orthop Res*. 2007;25(1):81–91.
 224. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors*. 1993;8(1):1–9.
 225. Sandy J, Davies M, Prime S, Farndale R. Signal pathways that transduce growth factor-stimulated mitogenesis in bone cells. *Bone*. 1998;23(1):17–26.
 226. Knighton DR, Doucette M, Fiegel VD, Ciresi K, Butler E, Austin L. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog Clin Biol Res*. 1988;266:319–29.
 227. Ganio C, Tenewitz FE, Wilson RC, Moyles BG. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. *J Foot Ankle Surg*. 1993;32(3):263–8.
 228. Suba Z, Takacs D, Gyulai-Gaal S, Kovacs K. Facilitation of beta-tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platelet-rich plasma in beagle dogs: a histologic and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac*

- Implants. 2004;19(6):832–8.
229. Consolo U, Zaffe D, Bertoldi C, Ceccherelli G. Platelet-rich plasma activity on maxillary sinus floor augmentation by autologous bone. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):252–62.
 230. Anitua E, Orive G, Pla R, Roman P, Serrano V, Andia I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res A.* 2009;91(1):158–65.
 231. Anitua EA. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol.* 2006;32(2):72–6.
 232. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Ardanza B, Andia I. 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):724–32.
 233. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andia I. Five-year clinical evaluation of short dental implants placed in posterior areas: a retrospective study. *J Periodontol.* 2008;79(1):42–8.
 234. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andia I. Clinical outcome of immediately loaded dental implants bioactivated with plasma rich in growth factors: a 5-year retrospective study. *J Periodontol.* 2008;79(7):1168–76.
 235. Gonzalez-Sanchez JG, Jimenez-Barragan K. [Closure of recurrent cleft palate fistulas with plasma rich in growth factors]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(6):448–53.
 236. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* 2017;
 237. Sanchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009;39(5):345–54.
 238. Anitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, de la Fuente M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005;23(2):281–6.
 239. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, et al. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A.* 2006;77(2):285–93.
 240. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Azofra J, et al. Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-beta1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(3):950–9.
 241. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):245–51.
 242. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34(11):1774–8.
 243. Salamanna F, Veronesi F, Maglio M, Della Bella E, Sartori M, Fini M. New and emerging strategies in platelet-rich plasma application in musculoskeletal regenerative procedures: general overview on still open questions and outlook. *Biomed Res Int.* 2015;2015:846045.
 244. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci.* 2004;30(2):145–51.

245. Saldalamacchia G, Lapice E, Cuomo V, De Feo E, D'Agostino E, Rivellese AA, et al. A controlled study of the use of autologous platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers. Vol. 14, Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD. Netherlands; 2004. p. 395–6.
246. Escamilla Cardenosa M, Dominguez-Maldonado G, Cordoba-Fernandez A. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *J Tissue Viability*. 2016;
247. Anitua E, Sánchez M, Orive G AI. Potencial terapéutico de la tecnología del PRGF. *Tecnología PRGF*. 2009;1(8):3–18.
248. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):124–9.
249. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, Anitua E, Muruzabal F, Orive G, et al. The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjogren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;
250. Etxebarria J, Sanz-Lazaro S, Hernaez-Moya R, Freire V, Duran JA, Morales M-C, et al. Serum from plasma rich in growth factors regenerates rabbit corneas by promoting cell proliferation, migration, differentiation, adhesion and limbal stemness. *Acta Ophthalmol*. 2017;
251. Sanchez M, Garate A, Delgado D, Padilla S. Platelet-rich plasma, an adjuvant biological therapy to assist peripheral nerve repair. *Neural Regen Res*. 2017;12(1):47–52.
252. Anitua E, Pino A, Martinez N, Orive G, Berridi D. The Effect of Plasma Rich in Growth Factors on Pattern Hair Loss: A Pilot Study. *Dermatol Surg*. 2017;
253. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(1):83–99.
254. Steenvoorde P, van Doorn LP, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2008;17(2):60–3.
255. Danielsen P, Jorgensen B, Karlsmark T, Jorgensen LN, Agren MS. Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(5):1431–40.
256. Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol*. 2009;13(1):50–4.
257. O'Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang X-J, Carroll RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen*. 2008;16(6):749–56.
258. Danielsen PL, Agren MS, Jorgensen LN. Platelet-rich fibrin versus albumin in surgical wound repair: a randomized trial with paired design. *Ann Surg*. 2010;251(5):825–31.
259. Sclafani AP. Safety, efficacy, and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13(4):247–51.
260. Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol*. 2011;37(6):681–90.
261. Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis,

- and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14(2):132–6.
262. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32(2):e41-50.
 263. Braccini F, Chignon-Sicard B, Volpei C, Choukroun J. Modern lipostructure: the use of platelet rich fibrin (PRF). *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2013;134(4–5):231–5.
 264. Soyer T, Cakmak M, Aslan MK, Senyucel MF, Kisa U. Use of autologous platelet rich fibrin in urethracutaneous fistula repair: preliminary report. *Int Wound J*. 2013;10(3):345–7.
 265. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):1088–94.
 266. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent*. 2013;2013:875380.
 267. Desai CB, Mahindra UR, Kini YK, Bakshi MK. Use of Platelet-Rich Fibrin over Skin Wounds: Modified Secondary Intention Healing. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):35–7.
 268. Hiremath H, Motiwala T, Jain P, Kulkarni S. Use of second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) and hydroxyapatite in the management of large periapical inflammatory lesion: a computed tomography scan analysis. *Indian J Dent Res*. 2014;25(4):517–20.
 269. Guinot A, Arnaud A, Azzis O, Habonimana E, Jasienski S, Fremond B. Preliminary experience with the use of an autologous platelet-rich fibrin membrane for urethroplasty coverage in distal hypospadias surgery. *J Pediatr Urol*. 2014;10(2):300–5.
 270. Zumstein MA, Rumian A, Lesbats V, Schaer M, Boileau P. Increased vascularization during early healing after biologic augmentation in repair of chronic rotator cuff tears using autologous leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF): a prospective randomized controlled pilot trial. *J Shoulder Elb Surg*. 2014;23(1):3–12.
 271. Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(3):399–402.
 272. Habesoglu M, Oysu C, Sahin S, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Tosun A, et al. Platelet-rich fibrin plays a role on healing of acute-traumatic ear drum perforation. *J Craniofac Surg*. 2014;25(6):2056–8.
 273. Londahl M, Tarnow L, Karlsmark T, Lundquist R, Nielsen AM, Michelsen M, et al. Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. *J Wound Care*. 2015;24(4):172-174-178.
 274. Pathak H, Mohanty S, Urs AB, Dabas J. Treatment of Oral Mucosal Lesions by Scalpel Excision and Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting: A Review of 26 Sites. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(9):1865–74.
 275. Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, et al. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int oral Heal JIOH*. 2015;7(4):32–7.
 276. Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma

- in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(2):410–6.
277. di Lauro AE, Abbate D, Dell'Angelo B, Iannaccone GA, Scotto F, Sammartino G. Soft tissue regeneration using leukocyte-platelet rich fibrin after exeresis of hyperplastic gingival lesions: two case reports. *J Med Case Rep.* 2015;9:252.
 278. Eren G, Kantarci A, Sculean A, Atilla G. Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2045–53.
 279. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016;87(2):103–13.
 280. Bayer A, Lammel J, Rademacher F, Gross J, Siggelkow M, Lippross S, et al. Platelet-released growth factors induce the antimicrobial peptide human beta-defensin-2 in primary keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2016;25(6):460–5.
 281. Munoz F, Jimenez C, Espinoza D, Vervelle A, Beugnet J, Haidar Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(2):e119-24.
 282. 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. *Colorectal Dis.* 2011;13(2):215–8.
 283. Gottgens 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.
 284. Fernández-Hurtado I, Espín-Bassany E G-AF. Tratamiento de las fístulas perianales complejas con una fibrina rica en plaquetas. Estudio piloto. *Dep. Cir /Univ. Autònoma Barcelona.* http://ddd.uab.cat/pub/treecpro/2011/hdl_2072_179036/TR_FernandezHurtado.pdf. 2011.
 285. Moreno-Serrano A, Garcia-Diaz JJ, Ferrer-Marquez M, Alarcon-Rodriguez R, Alvarez-Garcia A, Reina-Duarte A. Using autologous platelet-rich plasma for the treatment of complex fistulas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(3):123–8.
 286. Segura-Sampedro JJ. Factibilidad y seguridad del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en el tratamiento de la fístula anal criptoglandular. Universidad de Sevilla; 2016.
 287. de la Portilla F, Segura-Sampedro JJ, Reyes-Diaz ML, Maestre M V, Cabrera AM, Jimenez-Rodriguez 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;
 288. Guí E. Guí a introductoria para la. 2013;
 289. Lara FJP, Serrano AM, Moreno JU, Carmona JH, Marquez MF, Perez 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.
 290. 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. *Colorectal Dis.* 2016;18(3):286–94.
291. Pinto RA, Peterson T V, Shawki S, Davila GW, Wexner SD. Are there predictors of outcome following rectovaginal fistula repair? *Dis Colon Rectum.* 2010;53(9):1240–7.
 292. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Staged Mucosal Advancement Flap versus Staged Fibrin Sealant in the Treatment of Complex Perianal Fistulas. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:186350.
 293. Parks AG, Stitz RW. The treatment of high fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 1976;19(6):487–99.
 294. de la Portilla F, Reyes-Diaz ML, Maestre MV, Jimenez-Rodriguez RM, Garcia-Cabrera AM, Diaz-Pavon JM, et al. Feasibility and security study of the PICS-AF plug for the treatment of cryptoglandular anal fistula. *Cir Esp.* 2017;95(4):208–13.
 295. Campos FG. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16620–9.