



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Original

Estudio de factibilidad y seguridad del plug de colágeno (PICS-AF™) en el tratamiento de la fístula anal criptoglandular[☆]



Fernando de la Portilla ^{a,b,*}, María Luisa Reyes-Díaz ^a, María Victoria Maestre ^a, Rosa María Jiménez-Rodríguez ^a, Ana María García-Cabrera ^a, José M. Díaz-Pavón ^{a,c}, Jorge Manuel Vázquez-Monchul ^a y Juan Antonio Villanueva ^c

^a Unidad de Cirugía Colorrectal, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/IBiS/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Sevilla, España

^c Curaseal, Inc, Santa Clara, United State

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2016

Aceptado el 20 de marzo de 2017

On-line el 12 de abril de 2017

Palabras clave:

Fístula perianal

Plug

Colágeno

RESUMEN

Introducción: El dispositivo PICS-AF™ es un nuevo tapón hecho de colágeno que tiene un sistema de retención en el orificio fistuloso interno. Este estudio piloto ha sido diseñado para evaluar la factibilidad y seguridad de este dispositivo en el tratamiento de las fístulas anales criptoglandulares transesfinterianas.

Métodos: Un total de 44 pacientes (34 hombres) con diagnóstico de fístula transesfinteriana fueron incluidos en el estudio, de los cuales 34 fueron seleccionados. Todos los pacientes fueron examinados según un protocolo estricto antes de la cirugía y hasta 6 meses después. Se analizaron la factibilidad del procedimiento y los acontecimientos adversos.

Resultados: El dispositivo se colocó sin incidencias en 30 de los 34 pacientes (factibilidad del 88%). Se evidenciaron un total de 16 acontecimientos adversos, 4 registrados como no relacionados con el procedimiento (3 leves y uno moderado) y 12 relacionados con el procedimiento o el dispositivo implantado. De ellos, 5 fueron leves, 5 moderados y 2 graves. La mayoría de los efectos adversos reportados fueron proctalgia (4 pacientes) o infección en el sitio del implante (4 pacientes).

Conclusiones: El presente estudio indica que el nuevo tapón de colágeno puede ser colocado de forma efectiva y con una tasa de complicaciones aceptable.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Este estudio fue presentado previamente en el Congreso Nacional de Coloproctología. Elche, mayo del 2016.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fportilla@us.es (F. de la Portilla).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.03.006>

0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Factibility and security study of the PICS-AF™ plug for the treatment of cryptoglandular anal fistula

A B S T R A C T

Keywords:

Perianal fistula
Plug
Collagen

Introduction: The PICS-AF™ (Curaseal Inc.) device is a new plug made of collagen that has a retention system in the internal orifice. This pilot study was designed to assess both the feasibility and safety of this plug in the treatment of trans-sphincteric anal fistulas.

Methods: A total of 44 patients (34 men), with a mean age of 54.68 ± 7.3 , with trans-sphincteric anal fistulas were included in the study; 34 of them were analyzed. All patients were examined according to a strict preoperative protocol and until 6 months after surgery. The feasibility of the procedure and the adverse events were analyzed.

Results: Finally, 34 patients were operated on, and in 30 of them the plug was used. Therefore, the feasibility was calculated at 88%. There was a total of 16 adverse events, 4 recorded as not related (3 mild and one moderate) and 12 related to the procedure or to the device implanted. Of these, 5 were mild, 5 moderate and 2 severe. The majority of the events reported were related to proctalgia (4 patients) or infection at the implant site (4 patients).

Conclusions: The present study indicates that the new collagen plug can be placed effectively and with an acceptable complication rate.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las fístulas anales criptoglandulares constituyen una de las enfermedades anorrectales más frecuentes: pueden llegar a ocupar el 30% de las intervenciones coloproctológicas¹. Hoy en día el tratamiento de las fístulas complejas continúa constituyendo un verdadero reto para el cirujano, puesto que debe preservar la continencia a la vez que erradica el proceso supurativo². Es importante mencionar que ni los resultados ni las complicaciones tras la cirugía han cambiado en los últimos 25 años, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada³⁻⁵.

Dentro de los procedimientos existentes para el tratamiento de la fístula anal, cabe destacar el empleo de tapones para sellar el trayecto fistuloso, fabricados a partir de la submucosa de cerdo liofilizada; si bien los primeros estudios tuvieron unos resultados excepcionales, posteriormente no pudieron ser reproducidos por otros grupos^{6,7}.

El dispositivo PICS-AF™ (Curaseal Inc.) es un nuevo tapón fabricado de colágeno que posee un sistema de sujeción al orificio interno y una conformación menos rígida, con el objetivo de solventar los problemas existentes con los tapones disponibles actualmente en el mercado.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar tanto la factibilidad como la seguridad de este dispositivo en el tratamiento de las fístulas anales.

Métodos

Respecto a los pacientes, se trata de un análisis prospectivo de una serie consecutiva de casos, cuyo periodo de inclusión fue mayo y junio de 2016. El estudio ha sido promovido por Curaseal Inc. con el fin de conseguir la aprobación de la FDA.

Fueron evaluados en la consulta de *screening* un total de 44 pacientes (34 hombres), con una edad media de $54,7 \pm 7,3$ años que, *a priori*, padecían de una fístula criptoglandular compleja

(fístula transesfinteriana media y alta, fístula con trayecto en herradura, multirrecidivada o fístula en paciente con algún grado de incontinencia). Se excluyeron aquellos con hipersensibilidad o alergia a alguno de los componentes del dispositivo, aquellos que tuvieran 2 o más orificios fistulosos externos, colecciones de más de 2 cm asociadas a la fístula, enfermedad de Crohn, embarazo, o que fueran mayores de 75 años o menores de 18 años.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Virgen del Rocío. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

El dispositivo CuraSeal™ Percutaneous Intraluminal Closure System for Anorectal Fistulas (PICS-AF™) está formado por un disco de silicona y un catéter de introducción en cuyo interior se encuentra las matrices de colágeno. Existen 2 modelos (M1 y M2) con distinto diámetro del disco. Para la selección del dispositivo se tiene en cuenta el tamaño de los orificios interno y externo (fig. 1).

El disco queda en el orificio fistuloso interno, mientras que las matrices de colágeno se encuentran alojadas en el trayecto fistuloso. El disco es expulsado con la defecación al cabo de los días o es fácilmente retirado en caso de necesidad. La matriz de colágeno constituye un andamiaje que favorece el sellado de la fístula. El proceso de reabsorción completa sucede entre 3 y 6 meses.

En cuanto al procedimiento quirúrgico, todos los pacientes realizaron preparación intestinal las 24 h previas al procedimiento (requisito establecido por el promotor del estudio) con fosfato disódico dodecahidratado y fosfato monosódico dihidratado (Fosfoevac solución oral, Laboratorios Bohm, Madrid, España).

Se administró una dosis antibiótica preoperatoria con 2 g iv de amoxicilina-clavulánico. Así mismo, en el quirófano se les practicó lavado rectal con suero y povidona yodada. La anestesia utilizada fue raquídea en todos los pacientes.

Tras la cateterización del trayecto, se practicó un intenso desbridamiento con un cepillo y suero. Posteriormente se introdujo el catéter con las matrices, desde el orificio interno

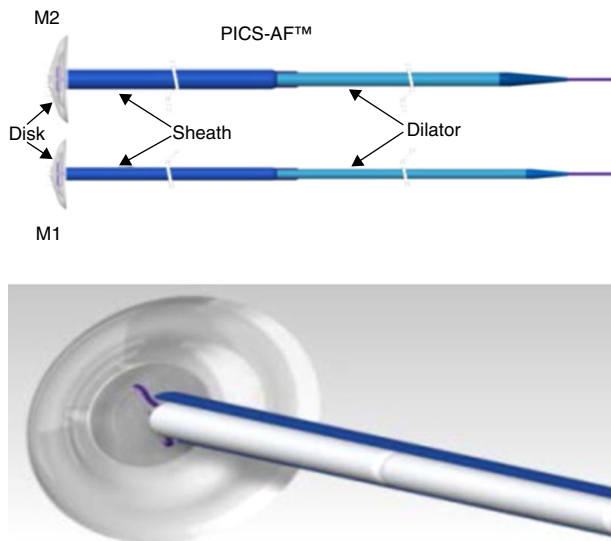


Figura 1 – Imagen del dispositivo PICS-AF. Modelos 1 y 2. El modelo 1 tiene un diámetro de 1,3 cm y un grosor de 2,1 mm, la vaina mide 2,5 mm, lo que permite que las hebras de colágeno midan cada una hasta 6,4 mm; mientras que el modelo 2 tiene un diámetro de 1,6 cm, un grosor de 2,3 mm, la vaina mide 3,6 mm y cada hebra de colágeno mide hasta 9,4 mm.

hasta el externo, y se procedió luego al anclaje del disco de silicona al orificio interno con 2 puntos de material reabsorbible 3.0; a continuación, se hidrató el dispositivo con gentamicina y se finalizó el procedimiento con la extirpación del orificio externo (fig. 2).

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico con ciprofloxacino y metronidazol por vía oral durante la primera

semana del postoperatorio, así como analgesia con paracetamol.

Para las evaluaciones, antes del procedimiento se registró la comorbilidad asociada y las características clínicas de la fístula tratada, así como el tiempo de evolución y los tratamientos realizados previamente. Se les pasó además un test de calidad de vida, el score de Jorge-Wexner⁸, para valorar el grado de continencia y se valoró el dolor con la escala analógica visual (EVA). En todos los pacientes se realizó preoperatoriamente una ecografía endoanal y una resonancia nuclear magnética, con el fin de determinar el tipo de fístula y descartar abscesos asociados.

En el postoperatorio, además de los datos anteriores, se valoró la capacidad de realización del procedimiento (factibilidad) y todos los acontecimientos adversos (AA), tanto relacionados con el dispositivo o el proceso de colocación (datos de seguridad) como no relacionados.

Todos los AA fueron codificados y clasificados como leves, moderados o graves. Para clasificarlos se utilizaron los siguientes criterios: un AA leve es aquel que es apreciado por el paciente, pero no interfiere con su vida. AA moderado es el que produce molestia e interfiere con la vida habitual. AA grave es el que limita severamente la capacidad del paciente de realizar tareas habituales y requiere tratamiento sintomático. El AA grave puede poner en peligro directo la vida del paciente (RD 223/2004 de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos).

De aquellos AA que necesitaron para su resolución un ingreso hospitalario de más de 24 h se informó al promotor de forma inmediata. Todos los pacientes fueron seguidos de forma sistemática en consulta una semana y 2 semanas después de la cirugía, 1, 2, 3 y 6 meses desde la cirugía.

Se consideró proctalgia leve aquella que pudo ser controlada adecuadamente con la administración de un analgésico y que tuvo una duración inferior a las 2 semanas.

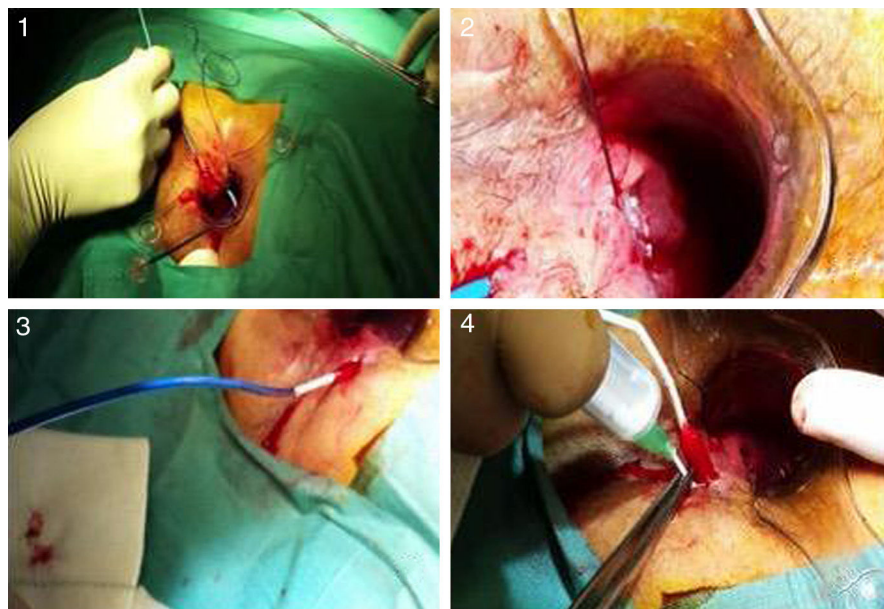


Figura 2 – Fotografías del procedimiento implantación. 1) Inserción del dispositivo completo a través del orificio interno, que sale por el externo. 2) Anclaje del botón de silicona al orificio interno. 3) Retirada de la cubierta, que permite alojar el colágeno en el trayecto. 4) Instilación en el colágeno con gentamicina: consigue su crecimiento por hidratación.

Tabla 1 – Acontecimiento adversos

| Paciente | AA | Días después del implante | Gravedad del AA | Código AA | Tratamiento | Observaciones |
|----------|----------------------------|---------------------------|-----------------|-----------|--|--|
| 04 | Proctalgia <u>grave</u> | 14 | Leve | 7.14 | Extracción del disco | EVA postoperatorio 7 y se mantiene elevado (EVA 8) en la revisión de los 6 meses |
| 09 | Absceso perianal | 150 | Grave | 7.2 | Exploración y drenaje quirúrgico | |
| 014 | Infección | 90 | Leve | 7.15 | Antibióticos adicionales | |
| 016 | Hipertensión arterial | 4 | Leve | 3.8 | Antihipertensivo. (no relacionado) | |
| 017 | Infección | 14 | Moderado | 7.1 | Se exploró en quirófano, no se objetivó absceso. Se trató con antibióticos adicionales | |
| 018 | Epididimitis | 60 | Moderado | | Análítica y cultivo de semen (no relacionado) | |
| 020 | Proctalgia <u>grave</u> | 7 | Leve | 7.14 | Extracción del disco | EVA postoperatorio 6 y se mantiene elevado (EVA 8) en la revisión de los 5 meses |
| 022 | Migración del disco | 90 | Moderado | 9.12 | Salida del disco por el orificio fistuloso externo | |
| 023 | Infección | 30 | Moderado | 7.1 | Antibióticos adicionales | |
| 025 | Absceso | 180 | Moderado | 7.2 | Antibióticos adicionales | |
| 026 | Absceso perianal | 30 | Grave | 7.2 | Exploración y drenaje quirúrgico | |
| 033 | Infección | 20 | Moderado | 7.1 | Antibióticos adicionales | |
| 038 | Proctalgia <u>moderada</u> | 30 | Leve | 7.14 | Analgésicos | EVA postoperatorio 4 y aumenta el EVA a 6 |
| 040 | Eccema perineal | 180 | Leve | 7.12 | Corticoides tópicos (no relacionado) | |
| 043 | Proctalgia <u>grave</u> | 14 | Leve | 7.14 | Extracción del disco | EVA postoperatorio es 2. Tras la retirada pasa a 0 |
| 043 | Cefalea | 20 | Leve | 9.12 | Analgésicos (no relacionado) | |

AA: acontecimiento adverso.

Proctalgia moderada, aquella que necesitó la toma de analgésicos durante más de 2 semanas. Proctalgia severa, aquella que no se pudo controlar con analgésicos y requirió procedimientos adicionales (como por ejemplo la retirada de alguna de las partes del dispositivo).

Se consideró infección cuando el paciente mostró supuración por el ano o por la herida externa, asociada a la presencia de celulitis en la zona del implante, en los siguientes 30 días desde el implante del dispositivo. Por el contrario, se definió como absceso del trayecto cuando el orificio externo se encontraba cerrado, pero existía empastamiento o fluctuación en la zona del implante, e incluso requirió drenaje quirúrgico o sufrió drenaje espontáneo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete IBM® SPSS® Statistics 19. Las variables continuas se han descrito utilizando mediciones estadísticas estándares, es decir, el número de observaciones, el número de observaciones ausentes, promedio, desviación estándar, valor mínimo y máximo, media y mediana. Las variables categóricas se han resumido en tablas de frecuencia.

Resultados

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se incluyeron 34 pacientes, ya que 10 pacientes

fueron catalogados como no elegibles. Cinco fueron excluidos antes de realizarse la cirugía (2 por contraindicación anestésica, 2 por no poder realizarles una resonancia nuclear magnética y uno por revocación del consentimiento). Cinco pacientes también fueron descartados, en el quirófano, debido a que la fístula presentaba menor complejidad de la observada en la exploración clínica previa y en las pruebas complementarias (fig. 3).

El 50% (15/30) habían requerido drenaje de absceso previo; todos ellos (15/30) habían tenido un sedal colocado (durante más de 6 meses). El 90% (27/30) habían recibido tratamiento previo para la fístula (fistulotomía el 33,3% [10/30]; fistulectomía el 13,3% [4/30]; sellado del trayecto el 36,7% [11/30] y flap el 6,7% [2/30]).

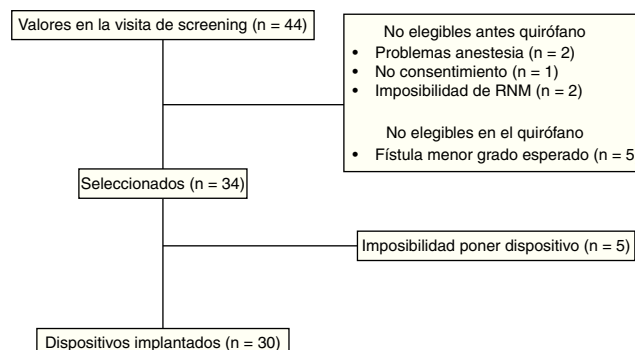


Figura 3 – Diagrama de flujo del estudio.

En 30 de los 34 pacientes se pudo realizar el procedimiento establecido por el protocolo, por lo que la factibilidad fue de un 88%. En ningún paciente ocurrió una complicación intraoperatoria. Todos los pacientes fueron tratados con un dispositivo modelo M1 y fueron dados de alta en las siguientes 24 h del procedimiento. No se perdió ningún paciente durante el seguimiento.

Hubo un total de 16 AA en 15 pacientes: 4 fueron catalogados como *no relacionado* (una hipertensión arterial, una cefalea, una epididimitis y un eccema perineal) y 12 como *relacionados* con el procedimiento o con el dispositivo implantado. De ellos, 5 fueron leves, 5 moderados y 2 graves. Los AA más frecuentes fueron proctalgia (4 AA) e infección del sitio de implante (4 AA), que fueron controlados con tratamiento médico. Dos pacientes requirieron drenaje de un absceso en quirófano, con una hospitalización de menos de 24 h. En la [tabla 1](#) se detallan los AA ocurridos.

En un paciente el disco de silicona migró al interior del trayecto fistuloso y salió por el orificio fistuloso externo. El disco tuvo que ser retirado por dolor en un paciente a los 7 días después de la cirugía y en 2 pacientes a los 14 días. La retirada se realizó en consulta mediante un tacto rectal. El resto de los pacientes comunicaron la expulsión del disco con la defecación en la visita de los 3 meses.

Discusión

Desde que en el 2006 se introdujera la idea de utilizar un tapón de colágeno para ocluir el trayecto fistuloso sin comprometer la continencia, no ha habido muchos cambios en los dispositivos^{6,7}.

El primer dispositivo que se construyó fue el Surgisis (COOK Biotech, West Lafayette, IN), a partir de colágeno procedente de la submucosa liofilizada de intestino de cerdo, el cual resultaba, *a priori*, resistente a la infección, no generaba reacción a cuerpo extraño y conducía a su repoblación celular aproximadamente 3 meses después de su implantación⁹. Este dispositivo compacto tenía forma cónica, de manera que la introducción en el trayecto fistuloso dentro del canal anal teóricamente le daba estabilidad y evitaba su migración.

Los resultados de cicatrización sorprendentemente altos no pudieron ser reproducidos en subsiguientes publicaciones, por lo que, en la actualidad, los índices de curación se cifran alrededor del 30%¹⁰.

Por otro lado, la posibilidad de migración de estos dispositivos obligó a su rediseño o a cambiar la técnica de colocación: se insiste en su anclaje interno o incluso se recomienda la realización de un flap mucoso concomitantemente^{11,12}.

Llama la atención que no exista ningún estudio de factibilidad y seguridad de los tapones existentes en el mercado, a pesar del tiempo transcurrido desde que por primera vez fuera comunicada su posible eficacia^{6,7,9}.

El dispositivo de colágeno PICS-AFTM aporta como novedad la posibilidad de anclarlo al orificio interno mediante un disco de silicona, que facilita el cierre y obturación completa del orificio interno, y evita el paso de contenido fecal al trayecto fistuloso sellado. Por otro lado, no es un dispositivo compacto sino que se encuentra fragmentado con el fin de conseguir una

mejor adaptación al trayecto fistuloso, aunque no sea rectilíneo. Además, tiene unos hilos reabsorbibles que facilitan el anclaje al exterior, con el fin de evitar su desplazamiento.

El análisis de factibilidad realizado en nuestro estudio muestra que es posible colocarlo sin dificultad en la mayoría de los pacientes (88%), en ausencia de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias inmediatas, y que se consigue el alta hospitalaria en todos los pacientes en menos de 24 h. Si observamos detenidamente aquellos en los que no se pudo colocar, vemos que no se debió a problemas con el dispositivo o a la técnica de colocación, sino a la imposibilidad de localización del orificio interno, hecho que puede suceder hasta en un 7% de los casos¹³.

La mayoría de los AA descritos son leves y moderados, y están relacionados con dolor o infección del dispositivo, ambos controlados con tratamiento médico. Hemos atribuido dicho dolor al anclaje del disco en el orificio interno, ya que la mayoría de los pacientes lo refirieron en el interior del ano y además cedió tras retirada o expulsión espontánea.

La infección precoz del dispositivo puede a la filtración de heces a través del orificio interno o a la contaminación debido a un deficiente legrado del tracto, a pesar de practicarse de forma enérgica, y al empleo de una solución de gentamicina concomitantemente.

Debemos recomendar la retirada del disco entre el segundo y tercer mes, si no lo ha expulsado el paciente, con el fin de evitar la migración en el interior del trayecto fistuloso. Hay que tener en cuenta que si lo retiramos antes de ese periodo, cuando todavía no existe una suficiente colonización celular del dispositivo, puede hacer que este se suelte y se expulse.

Otro de los AA observados, aunque solo en un paciente, es la existencia de una úlcera en el canal anal, que pensamos que puede deberse a la erosión y posterior ulceración provocada por el disco. Este hecho también puede ser prevenido evitando la permanencia del disco mucho tiempo en el canal anal.

En conclusión, la colocación del tapón PICS-AF es un procedimiento simple y factible, pero no está exenta de complicaciones, aunque la mayoría de las relacionadas fueron leves. Teniendo en cuenta la limitación impuesta por el tipo de estudio y el número relativamente pequeño de pacientes, se necesitan más datos para determinar su eficacia y seguridad de forma más concreta.

Financiación

Este estudio fue patrocinado por Curaseal Inc. (clinicaltrials.gov ID NCT 02456324).

Autoría/colaboraciones

F. de la Portilla fue responsable de la concepción y diseño del presente estudio, así como de la interpretación y diseño del artículo.

M.L. Reyes y M.V. Maestre fueron responsables de la recogida y análisis e interpretación de los datos. M.L. Reyes además participó activamente en la redacción del artículo.

A.M. García-Cabrera, J.M. Díaz-Pavón, J.M. Vázquez-Monchul y R.M. Jiménez-Rodríguez han contribuido de forma imprescindible en el desarrollo del estudio.

J.A. Villanueva ha participado activamente en la recogida sistemática de acontecimientos adversos, así como su catalogación. También participó en el diseño del estudio representando al promotor.

Conflicto de intereses

El equipo de investigadores no tienen ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976;63:1-12.
2. Gordon PH. En: Gordon PH, Nivatvongs S, editores. *Anorectal abscesses and fistula-in-ano. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus.* 2nd edition. Quality Medical Publishing.; 1999. p. 241-86.
3. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Golberg SM, Madoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:723-9.
4. Cadeddu F, Salis F, Lisi G, Ciangola I, Milito G. Complex anal fistula remains a challenge for colorectal surgeon. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:595-603.
5. Limura E, Giordano P. Modern management of anal fistula. *World J Gastroenterol.* 2015;21:12-20.
6. Robb BW, Nussbaum MN, Vogler SA, Sklow B. Early experience using porcine small intestinal submucosa to repair fistulas-in-ano.. En: *Annual Meeting of the American Society of Colon and Rectal Surgeons;* 2006.
7. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:371-6.
8. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:77-97.
9. Ueno T, Pickett LC, de la Fuente SG, Lawson DC, Pappas TN. Clinical application of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:109-12.
10. Scoglio D, Walker AS, Fichera A. Biomaterials in the treatment of anal fistula: Hope or hype? *Clin Colon Rectal Surg.* 2014;27:172-81.
11. Han JG, Wang ZJ, Zhao BC, Zheng Y, Zhao B, Yi BQ, et al. Long-term outcomes of human acellular dermal matrix plug in closure of complex anal fistulas with a single tract. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1412-8.
12. Ababaikere MM, Wen H, Huang HG, Chu H, Lu M, Chang ZS, et al. Randomized controlled trial of minimally invasive surgery using acellular dermal matrix for complex anorectal fistula. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3279-86.
13. Gonzalez-Ruiz C, Kaiser AM, Vukasin P, Beart RW Jr, Ortega AE. Intraoperative physical diagnosis in the management of anal fistula. *Am Surg.* 2006;72:11-5.