



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Título: “INCIDENCIA DE FUGAS  
ANASTOMÓTICAS CON LA APLICACIÓN  
DE N-HEXIL CIANOACRILATO EN  
CIRUGÍA RESECTIVA POR CANCER DE  
RECTO”**

**Alumno: Mariano Jaime Montoya Tabares**

**Tutor: Ana Esther Sirvent Pedreño**

Curso: 2015-2016





**ÍNDICE**



## ÍNDICE

|       |   |    |
|-------|---|----|
| I.    | RESUMEN.....                                    | 7  |
| II.   | ABSTRACT.....                                   | 8  |
| III.  | INTRODUCCIÓN.....                               | 9  |
| IV.   | HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....                      | 17 |
| V.    | OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....                      | 17 |
| VI.   | MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO.....             | 19 |
|       | A. Diseño y tamaño muestral.....                | 21 |
|       | B. Participantes.....                           | 21 |
|       | C. Criterios de inclusión y exclusión.....      | 22 |
|       | D. Grupo control.....                           | 22 |
|       | E. Aleatorización.....                          | 22 |
|       | F. Protocolo de estudio-procedimientos.....     | 23 |
|       | G. Variables de estudio.....                    | 24 |
|       | H. Recogida de variables-procedimientos.....    | 25 |
|       | I. Análisis estadístico.....                    | 25 |
|       | J. Plan de trabajo.....                         | 26 |
|       | K. Cronología.....                              | 27 |
|       | L. Aspectos éticos.....                         | 28 |
|       | M. Limitaciones y dificultades.....             | 28 |
| VII.  | MEMORIA ECONÓMICA.....                          | 29 |
| VIII. | DECLARACIONES DE INTERÉS Y AGRADECIMIENTOS..... | 33 |
| IX.   | REFERENCIAS.....                                | 37 |
| X.    | ANEXOS.....                                     | 41 |



## RESUMEN

- **Introducción:** Las fugas anastomóticas representan una de las complicaciones más importantes y graves de la cirugía gastrointestinal, especialmente en las anastomosis colorrectales con un elevado índice de morbimortalidad. La innovación tecnológica ha intentado disminuir la incidencia de dichas fugas por lo que surge la idea de pegamentos biológicos o sintéticos, que aplicados a las anastomosis podrían ofrecer una mayor adhesión de los tejidos, con mayor seguridad en el proceso de cicatrización. Basándonos en este supuesto, planteamos un estudio sobre la aplicación de un pegamento sintético, el N-Hexil-Cianoacrilato (Ifabond®), como refuerzo de anastomosis colorrectal en cirugía resectiva por cáncer de recto.
- **Objetivo:** el objetivo de este estudio fue valorar la incidencia de fugas anastomóticas en pacientes intervenidos por cáncer de recto a los que se les aplica N-Hexil cianoacrilato sobre la anastomosis y si condiciona una disminución de la sepsis y morbimortalidad por este motivo.
- **Material y métodos:** Ensayo clínico, controlado y randomizado, doble ciego, unicéntrico, llevado a cabo en Hospital Rafael Méndez de Lorca por la unidad de coloproctología del Servicio de Cirugía General y Digestiva a pacientes diagnosticados de cáncer de recto y sometidos a cirugía resectiva a los que se les aplica la sustancia sellante frente a un grupo control que únicamente recibe el tratamiento quirúrgico convencional, analizando las variables demográficas de ambos grupos y análisis estadístico de las variables a estudio.
- **Palabras clave:** Cirugía colorrectal, fuga anastomótica, cianoacrilato.

## ABSTRACT

- Introduction: Anastomotic leakage in gastrointestinal surgery remains a major problem with high rates of morbidity and mortality, specially in colorectal anastomotic. Advances in technical innovations try to reduce the incidence of this leakages with the use of biological or synthetic sealants agents that applied to the anastomoses could offer a greater adhesion of tissues, with more safely in the healing process. Based on this assumption, we propose a study on the application of a synthetic glue, the N-Hexyl-cyanoacrylate, as reinforcement of anastomoses to the rectal cancer resective surgery, to try to decrease the anastomotic leakage incidence, and therefore the possibility of sepsis, conditioning decreased morbidity and mortality for this reason.

- Purpose: The aim of this study was to assess the incidence of anastomotic leakage in patients undergoing surgery for rectal cancer that is applied N-hexyl cyanoacrylate on the anastomosis and if conditions decreased sepsis and morbidity and mortality for this reason.

- Material and methods: we propose a controlled and randomized clinical trial, double-blind, in the Rafael Méndez General Hospital, perform to the colorectal unit of the General Surgery service, with the ethics committee approval, for the patients with the rectal cancer diagnosed. This study are realized by two teams, one of them responsible to surgery and administering the glue to the intervention group, and another team responsible to the clinical monitoring and clinical follow-up of patients for a period of 60 days. All data will be analyzed by de coloproctolgy unit to the hospital by a statistical program.

- Key words: colorectal surgery, anastomotic leakage, Cyanoacrylato.





## INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN

Se estima que en España la incidencia de cáncer de recto es de 8800 nuevos casos por año, considerándose anatómicamente el recto, el segmento de intestino grueso limitado cranealmente por el promontorio sacro y caudalmente por el anillo anorrectal o los tumores situados en los últimos 15 cms(1), medidos desde el margen anal con rectoscopia rígida o mediante resonancia magnética. Es más frecuente en hombres y con una edad de aparición hacia la séptima década de la vida.

El diagnóstico de cáncer de recto, se lleva a cabo por la clínica y tacto rectal, seguido de realización de colonoscopia con toma de biopsias, siendo fundamental para la estadificación local la realización de una Resonancia magnética pelvirrectal y valoración de su extensión a distancia mediante TAC de tórax y abdomen.

El tratamiento de cada paciente requiere de la decisión de un grupo multidisciplinar siendo la intervención quirúrgica el componente principal del tratamiento. Las posibilidades de operación con intención curativa son la resección local del tumor, la resección anterior de recto y la amputación abdominoperineal, dependiendo la elección de la técnica, de la localización del tumor, el estadio del mismo, el riesgo quirúrgico del paciente, la continencia fecal y la elección del paciente. El tratamiento estándar cuando es posible es la resección anterior baja con escisión total del mesorrecto(2).

Entre las complicaciones derivadas de esta cirugía se encuentran la infección de herida quirúrgica, hemorragia, íleo postoperatorio, obstrucción intestinal, evisceración, lesiones de vías urinarias y alteraciones de la función urinaria y sexual y destacando por su frecuencia y gravedad, la presencia de dehiscencias o fugas anastomóticas. Las fugas anastomóticas, se definen por “la salida del contenido intraluminal desde la unión quirúrgica de dos vísceras huecas”, el cual puede salir a través de heridas, drenajes, o coleccionarse en la vecindad de la anastomosis dando lugar a fiebre, dolor abdominal, septicemia, formación de abscesos, alteraciones metabólicas y fallo multiorgánico.

La incidencia de fugas anastomóticas colorrectales varía entre un 8-20%(3) según las series y condiciona una elevada mortalidad en torno a un 33% de los casos (4). Hay evidencia de que cuanto menor es la altura de la anastomosis o más próxima al ano se encuentra, mayor es la incidencia de dehiscencia o fuga(5).

Múltiples factores se han relacionado con la aparición de fugas anastomóticas, bien

dependientes del paciente y ampliamente contrastados como factores de riesgo de dehiscencia, tales como el hábito tabáquico, la desnutrición, sexo masculino y el estado del paciente medido por el grado ASA anestésico. También se han relacionado la presencia de obesidad, el alcoholismo, uso de corticoides, la diabetes, y necesidad de transfusión (1). Entre los factores dependientes de la técnica quirúrgica destacan la isquemia por mala vascularización de los cabos intestinales y la tensión de la sutura como factores más importantes, habiendo sido relacionados otros como fallos técnicos, sangrado perioperatorio, etc(5,6).

La innovación tecnológica y uso de nuevos métodos y materiales de sutura mecánicos, han intentado disminuir la incidencia de dichas fugas(7-9), si bien esto no ha supuesto una solución definitiva al problema, por lo que surge la idea de nuevas alternativas en forma de pegamentos biológicos (como los agentes derivados de fibrina) o sintéticos (pegamentos de cianoacrilato)(10,11).

Harry Coover en 1942 descubre el cianoacrilato de metilo mientras trabajaba en los laboratorios Kodak, como un pegamento de gran resistencia para múltiples aplicaciones, que adquiere una rápida difusión en múltiples aplicaciones comerciales y domésticas, siendo aplicados por vez primera en el tratamiento de heridas en la guerra de Vietnam donde conseguían disminuir el sangrado y facilitaban el traslado de los soldados heridos a centros médicos mejor dotados. Aprobado su uso para otros fines médicos, la aparición de una posible toxicidad tisular con importante componente inflamatorio y posibilidad de provocación de necrosis por la formación de formaldehído durante su proceso de degradación, provocó su retirada del uso civil.

Tras esta experiencia inicial que fue considerada un gran avance, continuó la investigación con variaciones de la molécula inicial a etil cianoacrilato, butil cianoacrilato y octil cianoacrilato, moléculas modificadas de cadena larga, menos citotóxicas por su degradación más lenta con menores concentraciones en la formación de Formaldehído y que por ello, podían ser usados de forma segura en aplicaciones médicas con mayor resistencia que sus predecesores, aunque sólo se aconsejaban para uso externo sobre la piel(12). Finalmente, la síntesis del Hexil-2-cianoacrilato, que por su gran pureza con tan solo mínimas trazas de estabilizantes y su baja temperatura de polimerización, evitan su toxicidad sin ver alterada su eficacia como adhesivo. Fue aprobado en 2009 para ser usado sin limitaciones en todos los procedimientos

quirúrgicos tanto a nivel externo, como interno.

De este modo, son diversos los campos de la medicina donde se han empleado este tipo de pegamentos, desde su inicio en reparación de heridas a otros como el intervencionismo vascular para embolizaciones vasculares y sellado de vasos, oftalmología para sellado de perforaciones oculares, neurocirugía en reparación de nervios periféricos, cirugía de la pared abdominal en la reparación de hernias, heridas de cirugía estética, urología para anastomosis de vías urinarias...etc, ampliando cada vez más sus aplicaciones, en la medida en que han ido mejorando sus resultados y se iban perfeccionando estos productos y, a su vez, reduciendo sus efectos adversos(12,13).

Entre las ventajas de los cianoacrilatos se encuentran, la rapidez de aplicación ante las suturas, que es indoloro y puede evitar la necesidad de un anestésico local, función de barrera antimicrobiana mejorando las condiciones para la cicatrización, elimina el riesgo de lesión vascular con formación de hematomas, evita la necesidad de retirar las suturas, elimina el riesgo de punciones accidentales con agujas, aumenta la satisfacción de los pacientes, y, aunque su coste directo puede ser mayor, la relación coste efectividad es mejor, por el ahorro en suturas, tiempo de profesionales y curas de enfermería. Como desventajas, se desaconseja usarlos en heridas de tensión elevada o heridas muy amplias, en zonas ya contaminadas o infectadas, en pacientes con problemas para la cicatrización, en el interior de las mucosas y en pacientes embarazadas.

Sin embargo, aun son pocos los estudios realizados a nivel intestinal y empleados habitualmente como método alternativo a las suturas tradicionales, con resultados diversos(14-17). No obstante, estudios en los que el pegamento ha sido usado como refuerzo de las suturas y no como sustituto de las mismas ofrecen resultados alentadores(18). Aplicados a las anastomosis en el cáncer de recto, el cianoacrilato puede ofrecer a estas anastomosis una mayor adhesión de los tejidos con mayor seguridad en el proceso de cicatrización y su consecuente disminución de fugas y mortalidad por este motivo(19), bien usados como agentes para conectar diversas estructuras o como agentes que usados a modo de cobertura, pueden proteger las anastomosis. De este modo pensamos que el uso del cianoacrilato como adhesivo tisular alrededor de la anastomosis es conceptualmente viable en la prevención de la fuga anastomótica.





**HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio fue evaluar si la aplicación de un pegamento sintético, el Ifabond® (N-Hexil-Cianoacrilato), como refuerzo de anastomosis colorrectales en cirugías resectivas por cáncer de recto, disminuye la incidencia de fugas anastomóticas y por tanto la posibilidad de sepsis, condicionando una disminución de la mortalidad por este motivo.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- Objetivo principal: analizar la incidencia de fugas anastomóticas en pacientes tratados con N-Hexil-Cianoacrilato y su influencia en términos de mortalidad.
- Objetivos secundarios:
  - + Estimar la severidad del proceso infeccioso asociado a la fuga anastomótica, clasificados en tres eslabones: leves como inflamación perianastomótica sin criterios de peritonitis generalizada que pueden ser tratados de forma conservadora con antibioterapia, moderados con criterios de absceso perianastomótico o colección intraabdominal que precisa drenaje radiológico intervencionista y graves en casos de peritonitis con neumoperitoneo y criterios de sepsis grave con necesidad de reintervenciones por este motivo, en pacientes tratados con el agente sellante.
  - + Estimar si existen diferencias en estancia hospitalaria entre los pacientes a los que se les aplica el pegamento respecto a los que no.





## **MATERIAL Y MÉTODO**



## MATERIAL Y MÉTODO

### - **Diseño y tamaño muestral:**

El servicio de Cirugía General y Digestiva de nuestro hospital, recibe al año un número aproximado de 50 nuevos casos de de pacientes diagnosticados de cáncer de recto bien desde el ámbito de consultas o del de hospitalización. Para demostrar nuestro objetivo, planteamos la realización de un ensayo clínico aleatorio prospectivo comparando dos grupos, el grupo de intervención al que aplicamos la sustancia sellante alrededor de la anastomosis y un grupo control al que se le practica únicamente la cirugía convencional, para lo cual realizamos el cálculo del tamaño muestral considerando para una potencia estadística del 80%. Teniendo en cuenta que la incidencia aproximada de fugas anastomóticas en nuestro hospital es del 14% y pretendemos reducir esa incidencia al 5%, considerando una probabilidad de error tipo I de 0.05, el número necesario de pacientes a tratar es de 189 para cada uno de los dos grupos.

### - **Personal participante del estudio:**

En el diseño del estudio son seleccionados dos equipos independientes dentro de la unidad de coloproctología del Hospital Rafael Méndez de Lorca. El primer equipo lo componen dos cirujanos encargados de realizar siempre las intervenciones de resección rectal por cáncer de recto (Anexo I). A su vez estos cirujanos son los responsables de la administración intraoperatoria del pegamento sellante a los pacientes que corresponda por asignación de protocolo de aleatorización. Un segundo equipo compuesto por otros tres cirujanos de la unidad serán los encargados del seguimiento de los pacientes y recogida de los datos del estudio, con desconocimiento de la asignación de cada paciente al grupo experimental o control (Anexo II). Este mismo equipo será el encargado de recoger todos los datos clínico analíticos postoperatorios en formato de papel según protocolo preestablecido de seguimiento.

Los datos serán introducidos en base de datos Excel por un cirujano del servicio independiente de la unidad de coloproctología, para mantener el desconocimiento de los mismos por el equipo investigador de la unidad de coloproctología.

- **Criterios de Inclusión y Exclusión:**

- Criterios de Inclusión: pacientes remitidos por cáncer de recto que dispongan de identificación con nombre, apellidos y fecha de nacimiento y que den su consentimiento informado para participación en el estudio.

- Criterios de Exclusión:

\*Pacientes con cáncer de recto intervenidos de urgencia por obstrucción o perforación.

\*Falta de consentimiento informado.

\*Pacientes con cáncer de tercio inferior de recto en los que es preciso realizar una amputación abdominoperineal de Miles.

\*Pacientes con cáncer de recto en los que el estudio de extensión preoperatorio indica que son irresecables.

\*Pacientes con cáncer de recto inoperables por contraindicaciones anestésicas.

- **Grupo Control:**

Conformado por los pacientes intervenidos de cirugía resectiva por cáncer de recto a los que durante el acto quirúrgico no se les aplica la sustancia sellante según el protocolo de aleatorización seleccionado.

- **Aleatorización:**

Para la realización del estudio, considerando que en el mismo participan todos los pacientes diagnosticados de cáncer de recto y que tras superar los criterios de inclusión y exclusión son incluidos para el ensayo, realizaremos una secuencia aleatoria con

asignación al grupo control o al grupo de intervención, determinada por el programa informático [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org). Dicha asignación del programa, únicamente será conocida por el grupo quirúrgico responsable de la intervención con administración de la sustancia sellante según proceda por secuencia.

**- Protocolo de estudio-procedimientos:**

Los pacientes diagnosticados de cáncer de recto y que van a ser sometidos a cirugía de resección rectal y anastomosis según los criterios marcados de inclusión y exclusión, son ingresados el día previo a la intervención.

Tras el ingreso se les realiza lavado anterógrado del colon con solución hiperosmolar de arrastre y preparados generales de enfermería según figura en Anexo III.

De igual forma se procede el día de la intervención con protocolo de profilaxis microbiana antibiótica con Amoxicilina Clavulánico previo a cirugía en dosis única o combinado de Gentamicina en dosis única junto a Metronidazol en dosis única para pacientes alérgicos a penicilinas.

La intervención realizada consiste en resección anterior de recto baja o ultrabaja en función de la localización del tumor, según los criterios oncológicos de radicalidad con margen de resección al tumor superior a 1 cm, manteniendo la integridad del mesorrecto y realizando reconstrucción del tránsito intestinal mediante anastomosis colorrectal primaria mecánica con endograpadora circular (stapler) (Anexo IV). Tras la misma se comprueba estanqueidad de la anastomosis de forma sistemática con inundación pélvica de suero fisiológico instalando aire a través de ano. Tras descartar fugas, se procede finalmente a la aplicación del Ifabond® (N-Hexil-cianoacrilato) (Anexo V) alrededor de toda la anastomosis a modo de pegamento de unión y como sellante de la misma en los casos asignados según el protocolo de aleatorización del estudio. Se deja drenaje intraabdominal de forma sistemática que es retirado postoperatoriamente cuando el débito es escaso y de calidad serosa.

Tras finalizar la intervención, el paciente recibe cuidados intensivos en unidad de reanimación postoperatoria de 24 horas tras lo cual es trasladado a planta de cirugía donde se continúa el control postoperatorio por el equipo de seguimiento. Se establecen control de constantes vitales y temperatura diarios, así como controles analíticos

seriados por protocolo el 1º, 3º, 5º y 10º días postoperatorios, quedando sujetos los controles extraordinarios al propio seguimiento del paciente y alteraciones evolutivas que pudiesen surgir. Se inicia la dieta oral cuando se restablece el tránsito intestinal del paciente, siendo dado de alta tras tolerancia de dieta oral, con hábito intestinal restablecido en ausencia de otras complicaciones postquirúrgicas. Por último, se realiza también analítica al primer mes postoperatorio coincidiendo con la primera revisión en consultas tras el alta hospitalaria.

- **Variables de estudio:**

- Para la descripción de la muestra, se registrarán las variables demográficas generales (edad, sexo y antecedentes personales e índice de masa corporal (IMC)). Así mismo, se determinarán variables analíticas cuantitativas preoperatorias en relación a cifras de hemoglobina, proteínas totales y albúmina, leucocitos y PCR.
- Variable del objetivo general: consideramos como variable dependiente la presencia o no de fuga anastomótica objetivada por TAC y su influencia pronóstica en términos de mortalidad, siendo la variable independiente la administración de N-Hexil-Cianoacrilato.
- Variables de objetivos específicos:

\*1: Variable dependiente: es la presencia de fugas anastomóticas.

\*2: Variable dependiente: severidad de la fuga anastomótica.

\*3: Variable dependiente: estancia hospitalaria (en días)

\*4: Variables analíticas de seguimiento: Cifras de hemoglobina, leucocitosis y determinación de PCR al primer, tercer y quinto días postoperatorios.

Para todos los objetivos específicos, la administración de la sustancia sellante N-Hexil-Cianoacrilato actúa como variable independiente.



- **Recogida de variables-procedimientos.**

Los pacientes incluidos en el estudio, serán evaluados en cuanto a datos demográficos y variables analíticas de forma preoperatoria por equipo responsable del seguimiento clínico de los pacientes, incluidos datos analíticos preoperatorios, quedando reflejados en papel, en una ficha elaborada para cada uno de los pacientes, donde también serán reflejados los datos de seguimiento en cuanto a protocolo de analíticas postoperatorias, presencia o no de fugas anastomóticas y la severidad de las mismas, e igualmente los datos de estancia hospitalaria y mortalidad. Los datos de intervención donde se refleja la aplicación de la sustancia sellante es recogida de igual modo en papel según ficha de protocolo de equipo de intervención. Posteriormente, todos estos datos serán trasladados a tabla Excel por cirujano independiente de los grupos anteriores de seguimiento y quirúrgico.

- **Análisis estadístico**

Para la comparación de variables cualitativas se utilizará el test de la Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher si fuera necesario. En la comparación entre grupos de variables cuantitativas, se usará el test de la “t” de Student para variables independientes, o test “U de Mann Whitney” en función de los valores de normalidad y homogeneidad de la muestra, expresándose los resultados como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango en caso de no seguir una distribución normal

Para valorar que otros parámetros aparte de la variable principal del estudio (aplicación de N-Hexil cianoacrilato) pueden influir en la presencia o aparición de fugas anastomóticas, se realizará una análisis de regresión logística multivariante para definir que parámetros se comportarán como factor de riesgo independiente en el desarrollo de la fuga anastomótica.

. Para todos los casos el nivel de significación estadística se considerará cuando sea inferior al 5% ( $p < 0.05$ ).

Todas las variables del estudio serán introducidas en una base de datos informatizada tipo Excel.

El análisis estadístico se realizará en un PC IBM-compatible mediante el paquete informático SPSS 23 para Windows.

#### - **Plan de trabajo**

Los pacientes diagnosticados de Cáncer de recto, son remitidos desde el ámbito de Hospitalización o desde consultas, al servicio de Cirugía General (unidad de coloproctología). Tras la valoración clínica inicial de cada paciente, es realizada una consecución de pruebas preoperatorias que incluyen analítica completa con marcadores tumorales, estudio de extensión local y a distancia mediante RMN pélvica, Ecografía endorrectal, TAC torácico y abdominopélvico y PET-TAC en los casos que precisen. Así mismo se realizarán pruebas de función respiratoria establecidas por protocolo hospitalario.

Posteriormente tras finalizar el estudio completo de la patología del paciente, se realizará nueva consulta con el paciente donde se le informa del estadiaje de la enfermedad, posibilidades quirúrgicas, riesgos de la intervención y protocolo del estudio/ensayo clínico objeto de este trabajo, tras el cual el paciente deberá firmar el consentimiento informado sobre los riesgos de la cirugía y deberá firmar el consentimiento informado para la participación en el ensayo clínico en caso de aceptación por parte del paciente (Anexo VI).

Si el paciente acepta, es incluido en lista de espera quirúrgica y valorado por preanestesia, tras lo cual es programado para cirugía con ingreso el día previo a la intervención para protocolo de preparación del paciente, conforme lo descrito en protocolo de estudios-procedimientos y realización de cirugía con seguimiento postquirúrgicos y recogida de datos según protocolos del estudio en formato papel, que posteriormente serán entregados al facultativo responsable de su informatización en tabla Excel diseñada para el estudio. El análisis y proceso estadístico de los mismos se realizará según cronología establecida en el siguiente apartado.

## - **Cronología**

1º trimestre- Se organizará la reunión de todo el equipo investigador que incluye tanto el equipo operador de intervención y el equipo de recogida de datos del seguimiento clínico postoperatorio, ambos equipos de la unidad de coloproctología, así como el facultativo servicio de cirugía encargado de la inclusión de datos en la base, para organizar el desarrollo efectivo del proyecto, elaboración de plan de actividades así como elaboración de la base de datos en Excel donde serán recogidos todos los datos del estudio correspondientes a los pacientes. Se comenzarán la recogida de los primeros casos del estudio.

Resto de 1º año- se continuará con la inclusión de pacientes en el estudio y la recogida de datos correspondientes a los mismos. Se realizará al final de año una reunión de todo el grupo de trabajo, para análisis y evaluación de las dificultades encontradas en el proceso y ejecución a lo largo del año, con propuesta de soluciones a los problemas hallados.

2º,3º y 4º años- Se continuará la investigación por el grupo, la inclusión de los datos en la base por la persona responsable y a final del 4º año se realizará un análisis preliminar de los datos recopilados incluidos del estudio, lo que implica su análisis estadístico inicial. Tras dicho análisis podrán ser publicados o transmitidos a congresos, comunicaciones no definitivas del estudio sobre dichos resultados preliminares.

4º-8º años. Continuación de la recogida de pacientes necesarios a tratar del estudio, recopilación de todos los datos del mismo. El último año, se realizará además la consecución del seguimiento, revisión de toda la información y actualización de la base de datos, así como el análisis estadístico completo de la base, con interpretación de los resultados obtenidos del estudio. Cotejo final de los objetivos marcados o preestablecidos al inicio de la investigación corroborando o descartando nuestros objetivos primarios y secundarios. Redacción de manuscritos para publicación en revistas científicas o elaboración de comunicaciones a congresos.

- **Aspectos éticos**

Desde el punto de vista ético, el uso de la sustancia sellante (Ifabond®), no supone un riesgo debido a sus escasos efectos secundarios, a tenor de lo observado en otros estudios sobre su aplicación corporal a otros niveles, por lo cual, y siguiendo las recomendaciones de Helsinki, no ponemos en riesgo al paciente. Además, en cualquier caso el estudio se plantea de forma exhaustiva a los pacientes, los cuales asumen de forma voluntaria su aceptación, firma del consentimiento informado y participación en el ensayo. Únicamente se podría plantear si es ético su aplicación a unos pacientes si y otros no, pero como en cualquier ensayo clínico y tras la aprobación de un comité ético se asume esta premisa y máxime cuando los pacientes a los que de forma aleatoria no les corresponde estar en el grupo de intervención, siguen estando aun así bien tratados de su patología de base como es la resección de un cáncer con intención curativa.

Este estudio no obstante es sometido a evaluación de su aprobación por comité ético de hospital de referencia, encargado de la valoración y aprobación de los ensayos clínicos de intervención del Area III de salud de Murcia al que pertenece el Hospital Rafael Méndez de Lorca (copia del informe de solicitud en Anexo VII).

- **Limitaciones o dificultades**

La principal limitación del presente estudio es la larga duración en conseguir el número de pacientes necesarios para la consecución del mismo. Este problema puede ser solventado no obstante, si planteamos su realización a otro/s hospital/es de la región para su realización simultánea del proyecto en ellos, de forma que puedan aportar un número significativo de pacientes que permita su realización en la mitad de tiempo.



**MEMORIA ECONÓMICA**



## MEMORIA ECONÓMICA

Según Real Decreto 223/2004:

1.- Costes CEIC-IMAS (para la evaluación del proyecto): 1103,49 Euros+IVA

2.- Costes del Estudio:

\*Remuneración de investigadores: Dado que el proyecto investigador es llevado a cabo por la misma unidad quirúrgica que realiza el ensayo clínico en la práctica diaria asistencial, no se considerarán gastos extraordinarios en este apartado independientes de la remuneración mensual de los facultativos como personal hospitalario.

\*Remuneración de otros servicios implicados: No precisa aportaciones extraordinarias de otros profesionales.

\*Productos ambulatorios y hospitalizados. No se precisan visitas/interconsultas extraordinarias al margen del proceso asistencial habitual para la patología motivo del estudio.

\*Pruebas y exploraciones complementarias: Para el diagnóstico de fugas anastomóticas, no se realizan pruebas complementarias en relación al ensayo clínico al margen de las necesarias en el protocolo de seguimiento de los pacientes, propio proceso asistencial habitual, por lo que el gasto que de ellas se derive es directamente asumido por los presupuestos del hospital.

\*Material sanitario: Cada vial de Ifabond® tiene un coste de 75 Euros. No obstante, al estar considerado como material quirúrgico de uso hospitalario, aceptado su uso por la central de compras del Servicio Murciano de Salud, los costes son asumidos directamente por los presupuestos de farmacia del hospital. El aplicador laparoscópico del mismo en los casos que su uso sea necesario vale 12 Euros, también suministrado por almacén del hospital.

\*Otros: no se contemplan. El tiempo de análisis y proceso de los datos y el análisis estadístico no será adicional al de la jornada asistencial habitual de los facultativos que ya contempla un horario asignado para la investigación.

3.- Costes Extras: Los gastos derivados de la publicación de los resultados y comunicación a congresos serán asumidos por el Fondo para la Formación Investigación Sanitaria (FFIS) de la región de Murcia asignado al Servicio de Cirugía General, del hospital Rafael Méndez de Lorca.





## AGRADECIMIENTOS





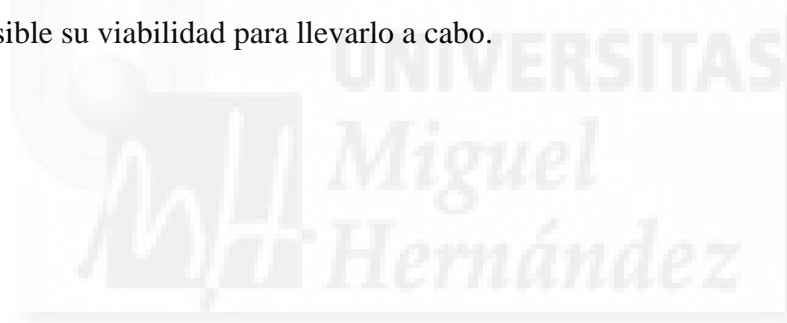
## **DECLARACIONES DE INTERÉS Y AGRADECIMIENTOS**

Agradezco en primer lugar a mis hijos, la comprensión mostrada en el tiempo dedicado a este Máster que he robado de mi dedicación hacia ellos, así como a mi mujer por los consejos y ayuda prestada en ciertas ocasiones para su realización.

Agradezco a mi tutora del Máster, la dedicación hacia la buena realización de este proyecto, con sus rápidas contestaciones a mis dudas y su exhaustiva revisión del trabajo en todo momento.

Agradezco a los profesores del Máster, las enseñanzas recibidas para llevar a cabo un buen proyecto de investigación, así como tener una visión objetiva de la literatura científica.

Agradezco en última instancia a los compañeros del servicio de cirugía de mi hospital, por su predisposición incondicional a colaborar en la realización de este proyecto, lo que hace posible su viabilidad para llevarlo a cabo.









## REFERENCIAS

- (1) Keller DS, Paspulati R, Kjellmo A, Rokseth KM, Bankwitz B, Wibe A, et al. MRI-defined height of rectal tumours. *Br J Surg* 2014 Jan;101(2):127-132.
- (2) Ortiz H, Biondo S, Codina A, Ciga MA, Enriquez-Navascues J, Espin E, et al. Hospital variation in anastomotic leakage after rectal cancer surgery in the Spanish Association of Surgeons project: The contribution of hospital volume. *Cir Esp* 2016 Apr;94(4):213-220.
- (3) Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 2009 Feb;208(2):269-278.
- (4) Suturing or stapling in gastrointestinal surgery: a prospective randomized study. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Br J Surg* 1991 Mar;78(3):337-341.
- (5) Taflampas P, Christodoulakis M, Tsiftsis DD. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts, obscurity, and fiction. *Surg Today* 2009;39(3):183-188.
- (6) Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010 Jan;12(1):37-43.
- (7) Gadiot RP, Dunker MS, Mearadji A, Mannaerts GH. Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures. *Surg Endosc* 2011 Jan;25(1):68-71.
- (8) Ho YH, Ashour MA. Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol* 2010 Apr 7;16(13):1610-1621.
- (9) Van Deurzen DF, Mannaerts GH, Lange JF. Technique for instant stapling of the sigmoid mesentery and mesorectum in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2006 Nov;20(11):1778-1779.
- (10) Duarte AP, Coelho JF, Bordado JC, Cidade MT, Gil MH. Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast. *Progress in Polymer Science* 2012 8//;37(8):1031-1050.
- (11) Annabi N, Yue K, Tamayol A, Khademhosseini A. Elastic sealants for surgical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2015 Sep;95(Pt A):27-39.
- (12) Moreno-Egea A. Adhesivos tisulares sintéticos: lo que un cirujano de hernias y pared abdominal debe saber. *Revista Hispanoamericana de Hernia* 2013 7//; 2013; 9;1(3):117-127.

- (13) Garcia Cerda D, Ballester AM, Aliena-Valero A, Caraben-Redano A, Lloris JM. Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surg Today* 2015 Aug;45(8):939-956.
- (14) Wu Z, Boersema GS, Vakalopoulos KA, Daams F, Sparreboom CL, Kleinrensink GJ, et al. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectal anastomosis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2014 Apr;102(3):635-642.
- (15) Nursal TZ, Anarat R, Bircan S, Yildirim S, Tarim A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg* 2004 Jan;187(1):28-32.
- (16) Slieker JC, Vakalopoulos KA, Komen NA, Jeekel J, Lange JF. Prevention of leakage by sealing colon anastomosis: experimental study in a mouse model. *J Surg Res* 2013 Oct;184(2):819-824.
- (17) Elemen L, Sarimurat N, Ayik B, Aydin S, Uzun H. Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative? *J Pediatr Surg* 2009 Mar;44(3):581-586.
- (18) Wu Z, Boersema GS, Kroese LF, Taha D, Vennix S, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. Reducing colorectal anastomotic leakage with tissue adhesive in experimental inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 May;21(5):1038-1046.
- (19) Vakalopoulos KA, Daams F, Wu Z, Timmermans L, Jeekel JJ, Kleinrensink GJ, et al. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res* 2013 Apr;180(2):290-300.







## ANEXO I

ENSAYO CLÍNICO DE APLICACIÓN DE N-HEXIL CIANOACRILATO SOBRE ANASTOMOSIS COLORRECTAL EN CIRUGÍA RESECTIVA POR CANCER DE RECTO.

### PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS EQUIPO QUIRÚRGICO:

1.- Nombre Paciente:

2.- Nº de Historia clínica:

3.- Edad:

4.- Sexo:

5.- Aplicación de N-Hexil-Cianoacrilato:      **SI**              **NO**





## ANEXO II

ENSAYO CLÍNICO DE APLICACIÓN DE N-HEXIL CIANOACRILATO SOBRE ANASTOMOSIS COLORRECTAL EN CIRUGÍA RESECTIVA POR CÁNCER DE RECTO.

### **PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS EQUIPO SEGUIMIENTO CLÍNICO:**

1.- Nombre Paciente:

2.- Nº de Historia clínica:

3.- Edad:

4.- Sexo:

#### **- Datos preoperatorios:**

**A** Antecedentes personales de interés:

Diabetes: SI NO IMC (índice de masa corporal):

Cirugía abdominal previa:

Otros antecedentes personales de interés:

**B** Datos analíticos preoperatorios:

Cifras de Hemoglobina:

Proteínas totales:

Albúmina:

PCR:

Leucocitos:

Marcadores tumorales: CEA- Ca19.9-

**C** Escala ASA anestésico I II III IV

**- Datos postoperatorios:**

**A.** Datos analíticos:

|                        | 1º Dia<br>postQx | 3º Día<br>PostQx | 5ª día<br>PostQx | 10º día<br>PostQx | 1º mes<br>PostQx |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| *Cifras de hemoglobina |                  |                  |                  |                   |                  |
| *Leucocitos            |                  |                  |                  |                   |                  |
| *PCR                   |                  |                  |                  |                   |                  |

**B.** Complicaciones detectadas por TAC:

- Presencia de Fuga anastomótica SI NO
- Fuga anastomótica en forma de colección tratada de forma conservadora:
  - o tratamiento médico
  - o Drenaje radiológico
- Fuga anastomótica (neumoperitoneo/peritonitis) que precisa cirugía

**C.** Evolución

Favorable: SI NO (Éxito)

- Éxito en relación directa con la fuga anastomótica (sepsis, fracaso multiorgánico...):  
SI NO
- Éxito en relación a otras causas:

**D.** Estancia hospitalaria (en días):

## ANEXO III



### Hospital "Rafael Méndez" – LORCA SERVICIO de CIRUGÍA GENERAL y Ap. DIGESTIVO



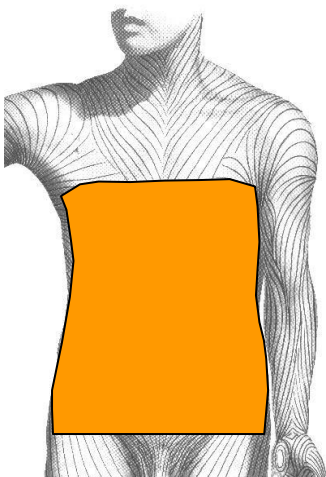
Ctra. Nac. 340, Km 589 – 30800 LORCA (Murcia)

Tel: 968445500 (Ext. 5620 y 5665) / Fax: 968442421

# PREPARACIÓN CIRUGÍA CCR

## El DÍA ANTES de la operación:

- 1) Pesar y tallar al paciente.
- 2) Dieta líquida.
- 3) **FOSFOSODA:**
  - i. Después del desayuno, diluir el contenido en medio vaso de agua fría/templada y que lo beba el paciente. Posteriormente tiene que beber 3 vasos más de agua fría/templada.
  - ii. Después del almuerzo, diluir el contenido del segundo vaso en medio vaso de agua fría/templada y que lo beba el paciente. Antes de la cena tiene que beber 3 vasos más de agua fría/templada.
  - iii. NO USAR en caso de cuadro obstructivo (Los pacientes obstruidos solo se han de preparar enemas).
- 4) **ENEMA DE LIMPIEZA:** Por la noche.
- 5) **Avisar a estomaterapeuta** (Guillermina) **el día previa a una cirugía por cáncer de RECTO** para marcaje de zona ideal para estomas (ileo y colostomía)
- 6) **Dieta absoluta desde las 22 horas.**
- 7) Ducha y aseo (tutelado del paciente).
- 8) **RASURADO (según figura anexa).**



[ si es ANO-RECTAL, también PERINÉ ]

### **EL DÍA DE LA INTERVENCIÓN.**

- 1) Vía periférica en **MS DERECHO** si se va a operar de patología de colon ascendente-ciego y en el **MS IZQUIERDO** si se va a operar de colon descendente, sigmoides o recto.
- 2) Profilaxis tromboembólica según protocolo.
- 3) **PROFILAXIS ANTIBIÓTICA:** Al ir el enfermo hacia el quirófano, en un tiempo medio de 30 minutos previos a la intervención.
  1. **Amoxicilica Clavulánico 2 gr IV** (dosis única). Si alergia a penicilinas:
  2. **Gentamicina 80 mgrs IV** (dosis única).
  2. **Metronidazol 500 mgrs IV** (dosis única).
- 4) Si la intervención dura más de 4-5 horas o es muy laboriosa: repetir una dosis de Augmentine<sup>®</sup> 2 gr IV.
- 5) Si contaminación local o masiva: **Amoxicilina clavulánico 2 gr IV/8 horas.**



## ANEXO IV

Fig 1. Realización de anastomosis mecánica colorrectal tras resección de recto, mediante colocación de vástago en colon proximal e introducción de endograpadora circular transanal.

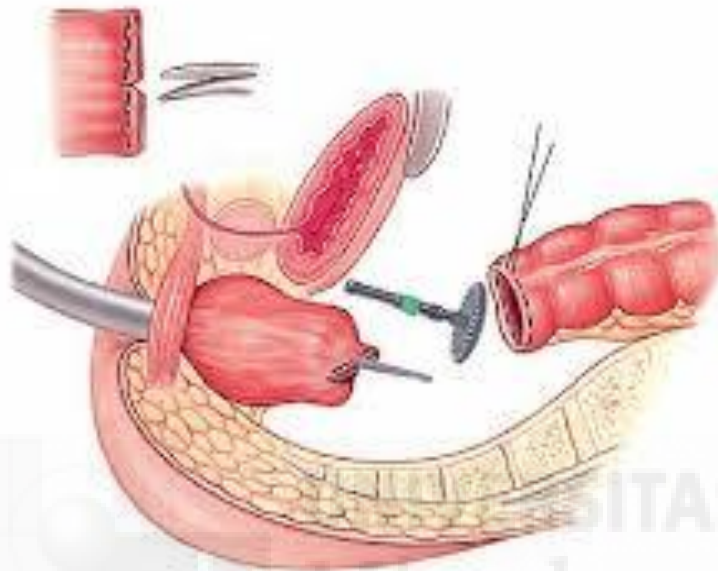
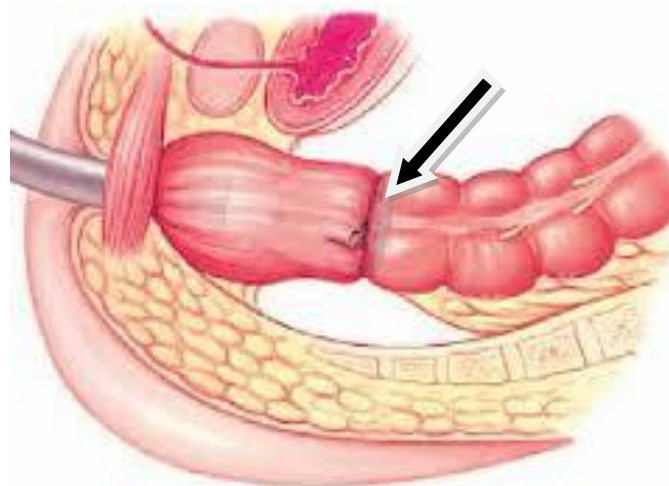


Fig 2: línea de sutura grapada tras el disparo de la endograpadora, sobre la cual se aplica el Ifabond® (N-Hexil-cianoacrilato) (marcada con línea negra)



## ANEXO V

### COLA QUIRÚRGICA IFABOND® 1ml +JERINGUILLA



**Referencia Fabricante:** IB  
7048

**Referencia MEDICAL CAÑADA:** 026-

**Descripción del producto:** Adhesivo tisular, sintético, estéril, líquido y de baja viscosidad (aprox. 5 cp). Es un monómero de cianoacrilato de n-hexilo que, al ser aplicado sobre cualquier tejido vivo, en un entorno húmedo básico, o en cualquier otra sustancia que contenga sangre, se polimeriza muy rápidamente en unos segundos para producir un polímero (**n-hexil-cianoacrilato**) flexible. IFABOND® es adhesivo, hemostático y bactericida.

Al cabo de *30 segundos*, IFABOND® ofrece una buena adherencia y ninguno de los riesgos de encolado no deseado (posibilidad de acercar o superponer tejidos, gasas,...).

El proceso de reabsorción comienza a las 3 semanas de su aplicación y termina a los 6 meses aproximadamente.

**La mayor elevación de la temperatura registrada in vivo de IFABOND® es de 2°C**



Características: Biocompatible, Biodegradable, Hemostática. Alto poder adhesivo. Linfoestática. Baja viscosidad

**Presentación:** Blíster estéril de polipropileno, 1ml + jeringa de precisión en envoltorio estéril

#### Conservación

Debe conservarse dentro de un embalaje original protegida de la luz directa del sol y de la humedad, a una temperatura inferior a 5°C para una caducidad de 2 años (fecha indicada en el embalaje).

La duración de estabilidad de la solución IFABOND® se ha determinado en 2 años para una temperatura de 5°C en las condiciones de almacenamiento expuestas anteriormente. La duración de estabilidad de IFABOND® se ha determinado en 6 meses a una temperatura de 25°C. **Nota:** en aplicación gota a gota, 1ml de cola IFABOND® puede cubrir una superficie de aproximadamente 50 cm<sup>2</sup>

## ANEXO VI

### ENSAYO CLÍNICO SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE IFABOND® (N-HEXIL CIANOACRILATO) SOBRE ANASTOMOSIS EN CIRUGÍA RESECTIVA DE RECTO POR CANCER COLORRECTAL.

#### Consentimiento Informado

**1. Nombre del paciente:**

---

**2. Propósito de la investigación.**

Ha sido invitado a participar en un estudio dirigido por la Unidad de coloproctología del Hospital Rafael Méndez de Lorca. Usted, padece un cáncer de recto y va a ser sometido a una cirugía resectiva de recto, con intención de extirpar el tumor primario. El propósito de este estudio es evaluar el efecto de la aplicación de una sustancia sellante o pegamento sintético a nivel de la anastomosis (unión de colon con recto tras la resección), con intención de disminuir el índice de fugas anastomóticas y mejorar los resultados clínicos evolutivos en cuanto a la disminución de infección/sepsis y mejoría de la supervivencia.

El Ifabond®, es un producto formado casi en su totalidad por la molécula N-Hexil cianoacrilato, que aplicado sobre la anastomosis actúa de refuerzo de la misma, aumentando la posibilidad de sellado de la misma.

**3. Descripción de la Investigación.**

Su médico decidirá si usted es apto para el estudio mediante exámenes preoperatorios que realizará mediante los cuales determinará si usted cumple los criterios de inclusión en para formar parte de este ensayo clínico. Si está cualificado para participar en el estudio se programará la cirugía de resección de recto durante la cual y tras la resección segmentaria de un segmento de intestino grueso a nivel de recto que incluye el tumor según la técnica habitual para este tipo de cirugía, usted puede recibir la administración del producto a evaluar en este estudio sobre la unión colorrectal practicada, según la selección del proceso de aleatorización del estudio o bien no recibirla si usted pasa a

formar parte del grupo control para analizar comparativamente los resultados del estudio.

Tras la cirugía usted recibirá un seguimiento clínico postoperatorio estandarizado que incluye realización de analíticas seriadas al 1º, 3º y 5º días postoperatorios, con administración de dieta oral según criterios clínicos de reinstauración de tránsito intestinal, quedando a expensas de los facultativos médicos que realizan el seguimiento clínico el realizar pruebas complementarias extraordinarias para la detección de posibles complicaciones cuando se sospeche de la presencia de las mismas. Tras recibir el alta hospitalaria, quedará igualmente sujeto a un protocolo de seguimiento en consultas de cirugía no inferior a 5 años de los cuales serán incluidos en el estudio los datos clínicos postoperatorios comprendidos en los primeros 60 días tras la cirugía.

Puede ser llamado para alguna visita adicional si el médico lo considera necesario.

#### **4. Posibles riesgos y efectos secundarios.**

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento ; poco graves y frecuentes: infección o sangrado de la herida, retención aguda de orina, flebitis, aumento del número de deposiciones, dolor prolongado en la zona de la operación, o poco frecuentes y graves: dehiscencia de la laparotomía (apertura de la herida). Fístula de la anastomosis por alteración en la cicatrización que en la mayoría de los casos se resuelve con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero que a veces precisa intervención con la realización de un ano artificial. Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Disfunciones sexuales que pueden suponer impotencia. Alteración de la incontinencia a gases incluso a heces. Reproducción de la enfermedad. El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo riesgo de mortalidad.

No hay constancia de reacciones alérgicas al producto sellante que se le puede administrar durante la intervención objeto del presente estudio, aunque si puede tener efectos tóxicos derivados de la metabolización del compuesto en un mínimo porcentaje

de los casos, consistentes en reacción inflamatoria aumentada con isquemia local y necrosis de los tejidos, que condicionen la aparición de efectos adversos del párrafo anterior. Es de desear que estos efectos adversos no ocurran.

## **5. Beneficios**

El beneficio que deriva de su participación en el estudio es el estudio de la posible disminución de fugas anastomóticas derivadas de la intervención a la que va a ser sometido y su morbimortalidad asociada tras la aplicación de la sustancia sellante sintética aplicada en la realización de este ensayo clínico.

## **6. Tratamientos alternativos**

El tratamiento alternativo consiste realizar el mismo proceso quirúrgico de resección de recto incluyendo su tumor primario, pero sin recibir la sustancia sellante objeto de este estudio si usted pasa a formar parte del grupo control en el proceso de selección aleatorio del propio estudio así como si usted tras la información administrada por su médico sobre el proceso, declina su participación en el presente estudio. El uso de otras sustancias sellantes de refuerzo existentes en el mercado, no es practicada en la actualidad en el centro en el cual usted va a ser sometido a cirugía por el padecimiento de su enfermedad.

## **7. Confidencialidad**

Debe saber que los datos relacionados con su participación en este proyecto, están a disposición del personal del servicio de Cirugía General del hospital, del personal de la unidad estadística encargada de la realización de los análisis estadísticos del ensayo clínico y también a disposición de las autoridades sanitarias que se encargan de controlar estos estudios.

No obstante usted será identificado mediante un número identificativo y su fecha de nacimiento. No aparecerá en ningún momento su nombre. La información será confidencial en todo momento. Los datos de este estudio pueden ser presentados en reuniones científicas y la realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos, pero su identidad nunca será revelada.

## 8. Participación voluntaria.

La participación en el estudio es voluntaria. Tiene derecho a negarse a participar y a dejar el tratamiento en cualquier momento. Será operado por medios habituales si decide no participar o dejar el tratamiento si lo desea.

Que usted firme el consentimiento informado no quiere decir que pierda sus derechos. En cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puede revocar el consentimiento que ahora presta.

Puede ser que usted tenga que abandonar el estudio si su médico considera que es lo mejor para usted. Durante todo el estudio usted recibirá toda la información que desee.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones consiento.

## 9. Consentimiento

He tenido la oportunidad de preguntar todas mis dudas relacionadas con mi participación en el estudio. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones que le he planteado.

Recibiré una copia de este consentimiento firmado y con la fecha de hoy

\_\_\_\_\_  
*Firma*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Nombre del paciente*

\_\_\_\_\_  
*Firma del testigo*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

He hablado con el paciente (y/o con su representante legal) usando un lenguaje apropiado y entendible. Creo que he dado toda la información necesaria acerca de la naturaleza del estudio, de los beneficios y los posibles riesgos y creo que el paciente ha entendido mi explicación

\_\_\_\_\_  
*Firma del investigador*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Nombre del investigador*

**Revocación del consentimiento:**

D./D<sup>a</sup>:

.....

con DNI: .....

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la participación en este proyecto de investigación por voluntad propia

\_\_\_\_\_  
*Firma*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Nombre del paciente*

\_\_\_\_\_  
*Firma del testigo*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Firma del investigador*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Nombre del investigador*

**10. Persona de contacto**

Si tiene alguna duda en relación a este documento o a su participación en el estudio, puede llamar al Dr. \_\_\_\_\_ . Su número de teléfono es \_\_\_\_\_.





## ANEXO VII

### SOLICITUD DE APROBACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO A COMITÉ PARA LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA.

**Proyecto de Investigación:** “INCIDENCIA DE FUGAS ANASTOMÓTICAS CON LA APLICACIÓN DE N-HEXIL-CIANOACRILATO EN CIRUGÍA RESECTIVA POR CÁNCER DE RECTO”.

#### “ PROYECTO DE INVESTIGACIÓN”:

**1.- Introducción:** Las fugas anastomóticas representan una de las complicaciones más importantes de la cirugía gastrointestinal, especialmente en las anastomosis colorrectales con una incidencia que varía entre un 8-20%<sup>1</sup> según las series y que condiciona una elevada mortalidad en torno a un 33%<sup>2</sup> de los casos. Múltiples factores se han relacionado con la aparición de fugas anastomóticas, como la isquemia, fallos técnicos, sangrado perioperatorio etc<sup>3-4</sup>.

La innovación tecnológica y uso de nuevos métodos y materiales de sutura mecánicos, han intentado disminuir la incidencia de dichas fugas<sup>5-7</sup>, si bien esto no ha supuesto una solución definitiva al problema, por lo que surge la idea de nuevas alternativas en forma de pegamentos biológicos o sintéticos<sup>8-9</sup>, que aplicados a estas anastomosis puedan ofrecer una mayor adhesión de los tejidos con mayor seguridad en el proceso de cicatrización y su consecuente disminución de fugas y mortalidad por este motivo<sup>10</sup>.

En los diversos campos de la medicina donde se han empleado este tipo de pegamentos (vascular, neurocirugía, cirugía de la pared abdominal, cirugía estética, urología...), también han ido mejorando sus resultados en la medida en que se iban perfeccionando estos productos y reduciendo sus efectos adversos<sup>11-12</sup>. Sin embargo aun son pocos los estudios realizados a nivel intestinal y empleados habitualmente como método alternativo a las suturas tradicionales, con resultados diversos<sup>13-16</sup>. Estudios en los que el pegamento ha sido usado como refuerzo de las suturas y no como sustituto de las mismas ofrecen resultados alentadores<sup>17-18</sup>. No obstante son necesarios más estudios en humanos para hallar resultados concluyentes, motivo por el cual se propone este estudio de refuerzo de anastomosis colorrectales en cirugías resectivas por cáncer de recto, mediante la aplicación de un pegamento sintético.

#### +BIBLIOGRAFIA:

1.-Kingham TP, Parchter HL: Colonic anastomotik Leak: risk factors, diagnosis, and treatment. J Am Coll Surg 2009;208:269-278

2.-Suturing or stapling in gastrointestinal surgery: a prospective randomized study. West of Scotland and Highland Anastomosis Study group. Br J Surg 1991;78:337-341

- 3.-Bertelsen CA, et al: Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cáncer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12:37-43
- 4.-Taflampas P, Chritodoulakis M, Tsiftsis DD: Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cáncer: facts, obscurity, and fiction. *Surg today* 2009;39:183-188.
- 5.-Van Deurzen DF, Mannaerts GH, Lange JF: Technique for instant stapling of the sigmoig mesentery and mesorectum in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2006;20:1778-1779.
- 6.-Ho YH, Ashour MA: Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:1610-1621
- 7.-Gadiot RP, et al: Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures. *Surg Endosc* 2011;25:68-71
- 8.-Duarte AP, et al: Surgical adhesives: systematic review of the main Types and development forecast. *Progress in Polymer Science* 2012;37:1031-1050
- 9.-Nasim Annabi, et al: Elastic Sealants for surgical applications. *Eur J Pharm Biopharm*; 2015;95:27-39
- 10.-Vakalopoulos KA, et al: Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res.* 2013;180:290-300
- 11.-Moreno Egea Alfredo: Adhesivos tisulares sintéticos: lo que un cirujano de hernias y pared abdominal debe saber. *Rev Hispanoam Hernia* 2013;1:117-127
- 12.-García Cerdá D, et al: Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surg Today* 2015;45:939-956
- 13.-Wu Z, et al: Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectal anastomosis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014;102:635-42
- 14.-Tarik Zafer Nursal MD, et al: The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrilate, on the healing of experimental high risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg.* 2004; 187:28-32
- 15.-Sliker JC, et al: Prevention of leakage by sealing colon anastomosis: experimental study in a mouse model. *J Surg Res* 2013;184:819-24
- 16.-Elemen L, et al: Is the use of cyanoacrylate in intestinal anastomosis a good and reliable alternative?. *J Pediatr Surg.* 2009;44:581-6
- 17.-Wu Z, et al: Reducing colorectal anastomotic leakage with tissue adhesive in experimental inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1038-46
- 18.-Wu Z, et al: Reducing anastomotic leakage by reinforcement of colorectal anastomosis with cyanoacrylate glue. *Eur Surg Res* 2013;50:255-261

**2.- Hipótesis del estudio:** La aplicación de pegamento sintético N-Hexil-Cianoacrilato como refuerzo de anastomosis colorrectal, disminuye la incidencia de fugas anastomóticas y por tanto la posibilidad de sepsis condicionando una disminución de la mortalidad por este motivo.

### **3.- Objetivos:**

- Objetivo Principal: analizar la tasa de fugas anastomóticas en pacientes tratados con N-Hexil-Cianoacrilato y su influencia en términos de mortalidad.

-Objetivos Específicos:

1. Estimar la incidencia de fugas anastomóticas.

2. Estimar la severidad del proceso infeccioso asociado a la fuga anastomótica clasificados en tres eslabones: leves como inflamación perianastomótica sin criterios de peritonitis generalizada que pueden ser tratados de forma conservadora con antibioterapia, moderados con criterios de absceso perianastomótico o colección intraabdominal que precisa drenaje radiológico intervencionista y graves en casos de peritonitis con neumoperitoneo y criterios de sepsis grave con necesidad de reintervenciones por este motivo, en pacientes tratados con el agente sellante.

3. Estimar si existen diferencias en estancia hospitalaria entre los pacientes a los que se les aplica el pegamento respecto a los que no.

**4.- Diseño del estudio:** Para este trabajo, se diseña un ensayo clínico aleatorio en una unidad de coloproctología formada por 6 cirujanos, de los cuales únicamente 2 realizan intervenciones de resecciones de recto por cáncer. Se estipula que estos dos cirujanos conocen la asignación de cada paciente al grupo de intervención al que aplican el producto sellante durante la cirugía, determinado previamente mediante una clave de muestreo. Los pacientes restantes a los que no se les ha administrado el producto, actúan como grupo control comparativo. El equipo de cuatro cirujanos restantes de la unidad, actúan como grupo investigador de los resultados postquirúrgicos, permaneciendo este grupo ciego al desconocer que pacientes se les ha administrado el producto durante la intervención quirúrgica realizada por el primer equipo. Ninguno de los pacientes es conocedor del grupo al que ha sido asignado puesto que la administración del producto es realizada durante la intervención, cuando estos están sometidos a anestesia general y no pueden ser conocedores del procedimiento, aunque hayan sido informados previamente de la posibilidad de que se les aplique la sustancia sellante o no.

La presencia de fuga anastomótica en un periodo que abarque los primeros 60 días postoperatorios, sospechada clínicamente por aparición de dolor abdominal, fiebre, aumento analítico de reactantes de fase aguda o leucocitosis, debe ser objetivada mediante la realización de TAC abdominal.

#### **5. Sujetos del estudio:**

Pacientes remitidos al servicio de cirugía bien a través de hospitalización por parte de MI digestivo, bien a consultas externas de cirugía, diagnosticados de cáncer de recto.

- Criterios de inclusión: pacientes remitidos por cáncer de recto que dispongan de identificación con nombre, apellidos y fecha de nacimiento y que den su consentimiento informado para participación en el estudio.
- Criterios de Exclusión:
  - \*Pacientes con cáncer de recto intervenidos de urgencia por obstrucción o perforación.
  - \*Falta de consentimiento informado
  - \*Pacientes con cáncer de tercio inferior de recto en los que es preciso realizar una amputación abdominoperineal de Miles.
  - \*Pacientes con cáncer de recto en los que el estudio de extensión preoperatorio indica que son irresecables
  - \*Pacientes con cáncer de recto inoperables por contraindicaciones anestésicas.

## **6. Variables del estudio:**

- Para la descripción de la muestra se registrarán las variables demográficas generales (edad, sexo y antecedentes personales e índice de masa corporal (IMC)). Así mismo se determinarán variables analíticas cuantitativas en relación a cifras de hemoglobina, proteínas totales y albúmina, cifra de leucocitos, nivel de PCR,

-Variable del objetivo general: consideramos como variable dependiente la presencia o no de fuga anastomótica objetivada por TAC y su influencia pronóstica en términos de mortalidad, siendo la variable independiente la administración de N-Hexil-Cianoacrilato.

-Variables de objetivos específicos:

\*1: Variable dependiente: es la presencia de fugas anastomóticas.

\*2: Variable dependiente: severidad de la fuga anastomótica.

\*3: Variable dependiente: estancia hospitalaria (en días)

\*Variables analíticas (posible anemia preoperatoria y/o hipoproteinemia)

Para todos los objetivos específicos, la administración de la sustancia sellante N-Hexil-Cianoacrilato actúa como variable independiente.

## **7.- Recogida de datos y plan de trabajo:**

-Presentación de proyecto a comité ético de hospital para su discusión y aprobación de puesta en marcha en el hospital (estudio diseñado de inicio para realización hospitalaria y unicéntrico)

-Recogida de datos preoperatorios en cuestionario que incluya datos demográficos de pacientes (edad, sexo), características clínicas de los pacientes en cuanto a morbilidad o antecedentes personales, valoración de caso clínico en cuanto al diagnóstico, localización y estudio de extensión local mediante RMN pélvica y a distancia mediante TAC.

Se adjunta al formulario de recogida de datos el consentimiento informado firmado de el/la paciente para su inclusión en el estudio.

-Formulario de recogida de datos operatorios únicamente conocida por el equipo que realiza la intervención quirúrgica donde se especifica a que pacientes se les administra la sustancia sellante motivo del estudio.

-Formulario de recogida de datos evolutivos postoperatorios de los pacientes intervenidos, por el equipo de coloproctología encargado del seguimiento, detallando criterios de sepsis, diagnóstico de presencia de fugas anastomóticas, severidad del proceso, actuación clínica ante la fuga, días de estancia, mortalidad.

-Todos los formularios serán entregados de forma independiente a estadístico asignado ajeno a servicio de cirugía, para la inclusión de los mismos en una base de datos Excel, siendo procesados y analizados estadísticamente mediante sistema operativo Spss, para su posterior publicación.

-Elaboración de manuscrito con los datos resultantes del estudio y sus posibles recomendaciones, según el grado de evidencia científica, que de dicho estudio se pueda derivar

## **COMPROMISO DEL INVESTIGADOR**

El investigador se compromete a:

1. Cumplir con la declaración de Helsinki (expuesta más adelante en este documento), y todas las regulaciones impuestas por las autoridades sanitarias relacionadas con ensayos clínicos y así, respetar y cumplir las normas éticas, legales y de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios.
2. Proteger los derechos, la salud, la seguridad y el bienestar de los pacientes. Garantizar que los participantes, sujetos del estudio clínico, sean tratados y controlados siguiendo lo establecido en el Protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica
3. Comunicar a los informadores la nueva información relacionada con el estudio que pueda afectar a la seguridad, la salud y el bienestar de los pacientes o pueda influir en la continuidad del paciente en el estudio
4. Proveer al investigador de los medios necesarios para poder evaluar a los sujetos. Contar con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudio ni en otras tareas encomendadas habitualmente.
5. Proveer de los métodos estadísticos necesarios para completar el análisis de los resultados
6. Participar en el estudio clínico arriba mencionado cuyo Promotor es Mariano Jaime Montoya Tabares, asumiendo las obligaciones que les son propias según el Protocolo, el cual declaran haber leído y conocer.
7. Publicar los resultados obtenidos en este estudio.

## **Cualificación y responsabilidades del investigador**

Los investigadores que participen en el estudio deben ser médicos licenciados y tener completada la residencia. Los investigadores tendrán las siguientes responsabilidades:

### **10. Selección de pacientes**

El investigador es responsable de asegurar que los pacientes seleccionados son los adecuados para el estudio. Y cumplen los criterios de selección.

### **11. Consentimiento informado**

El investigador es responsable de hablar con el paciente sobre la naturaleza del estudio, los posibles riesgos y los tratamientos alternativos antes de que éstos sean incluidos en el estudio.

### **12. Visto bueno de las instituciones.**

El investigador debe obtener la aprobación del comité para la investigación para llevar a cabo el estudio. Se debe facilitar al ministerio el consentimiento informado y debe ser aprobado antes de comenzar el estudio

### **13. Evaluación de los pacientes y recogida de datos**

El investigador es el responsable de llevar a cabo las evaluaciones descritas en el protocolo del estudio. La información generada de cada paciente será recogida en un formulario. Serán rellenados con bolígrafo o rotulador. No se puede usar tinta correctora. En caso de tener que modificar algo en el formulario, se debe tachar lo que queramos eliminar con una línea fina y escribir al lado o correcto, siendo necesario que el investigador firme la coerción y ponga la fecha al lado.

Conservación de documentos:

El investigador deberá conservar la información del sujeto para el seguimiento durante un periodo de cinco años a partir de que los resultados sean publicados.

Para lo que firman el presente documento en **Murcia**, a **6** de Junio de **2016**.

**El Investigador Principal**

D/Dña. MARIANO JAIME MONTOYA TABARES

Del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Rafael Méndez de Lorca

¿Contratado por el SMS?: (marcar lo que proceda): SI

En caso negativo, indicar entidad contratante:-----

Correo electrónico [mjmontoyat@yahoo.es](mailto:mjmontoyat@yahoo.es)

DNI: 34796200Y

**Declaración de Helsinki**

**I. Principios básicos**

1. La investigación biomédica en seres humanos debe atenerse a principios científicos generalmente aceptados y debe basarse tanto en experimentos de laboratorio y con animales, realizados en forma adecuada, como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.
2. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental que debe enviarse a un comité independiente debidamente designado para su consideración, observaciones y consejos. Dicho comité debe ajustarse a las leyes y regulaciones del país en que se lleva a cabo la investigación.
3. La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un profesional médico competente en los aspectos clínicos. La responsabilidad por el ser humano debe siempre recaer

sobre una persona medicamente calificada, nunca sobre el individuo sujeto a la investigación, aunque él haya otorgado su consentimiento.

4. La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para la persona que toma parte en ella.

5. Todo proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ir precedido de una minuciosa evaluación de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el participante o para otros. La preocupación por el interés del individuo debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse todas las precauciones del caso para respetar la vida privada del participante y para reducir al mínimo el impacto del estudio en la integridad física y mental del participante y en su personalidad.

7. Los médicos deben abstenerse de emprender proyectos de investigación en seres humanos a menos que tengan la certeza de que los peligros que entrañan se consideran previsibles. Los médicos deben interrumpir toda investigación si se determina que los peligros sobrepasan los posibles beneficios.

8. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los resultados. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

9. En toda investigación en seres humanos, se debe dar a cada posible participante suficiente información sobre los objetivos, métodos, beneficios previstos y posibles peligros del estudio y las molestias que puede acarrear. Se le debe informar que es libre de abstenerse de participar en el estudio y que es libre de revocar en cualquier momento el consentimiento que ha otorgado para participar.

10. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser especialmente cuidadoso para darse cuenta si en el participante se ha formado una condición de dependencia con él o si consiente bajo coacción. En ese caso el



consentimiento informado debe obtenerlo un médico que no tome parte en la investigación y que tenga completa independencia de esa relación oficial.

11. En el caso de incapacidad legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de conformidad con la legislación nacional. Cuando la incapacidad física o mental hacen imposible obtener un consentimiento informado, o cuando el participante es menor de edad, un permiso otorgado por un pariente responsable reemplaza al del participante de conformidad con la legislación nacional. Cuando el menor de edad está de hecho capacitado para otorgar su consentimiento, debe obtenerse además del consentimiento por parte del menor, el consentimiento otorgado por su tutor legal.

12. El protocolo de investigación debe siempre contener una declaración de las consideraciones éticas que van aparejadas y debe indicar que se cumple con los principios enunciados en la presente Declaración.

## **II. Investigación médica combinada con atención profesional (investigación clínica)**

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe tener la libertad de usar un nuevo método diagnóstico y terapéutico, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
2. Los posibles beneficios, peligros y molestias de un nuevo método deben compararse con las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles.
3. En cualquier investigación médica, a todos los pacientes --incluidos aquéllos de un grupo de control, si los hay--se les debe garantizar el mejor método diagnóstico y terapéutico probado.
4. La negativa del paciente a participar en un estudio no debe nunca interferir en la relación médico-paciente.

5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado del individuo, él debe estipular las razones específicas de esta decisión en el protocolo que se enviará al comité independiente (I.2)
6. El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, con el propósito de adquirir nuevos conocimientos, sólo en la medida en que la investigación médica se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

### **III. Investigación biomédica no terapéutica en seres humanos ( investigación biomédica no clínica)**

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en un ser humano, es el deber del médico ser el protector de la vida y de la salud de esa persona en la cual se lleva a cabo la investigación biomédica.
2. Los participantes deben ser voluntarios, ya sea personas sanas o pacientes cuyas enfermedades no se relacionen con el diseño experimental.
3. El investigador o el equipo investigador debe interrumpir la investigación si a su juicio continuar realizándola puede ser perjudicial para la persona.
4. En la investigación en seres humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad nunca debe tener prioridad sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar de la persona.