

TRABAJOS ORIGINALES

Empleo de plasma autólogo rico en plaquetas en el tratamiento de fístulas perianales complejas

Almudena Moreno Serrano¹, Juan José García Díaz¹, Manuel Ferrer Márquez¹, Raquel Alarcón Rodríguez², Antonio Álvarez García¹ y Ángel Reina Duarte¹

¹Hospital Torrecárdenas, AGSN. Almería. ²Universidad de Almería. Almería

RESUMEN

Objetivo: este estudio tiene como objetivo demostrar la efectividad y seguridad de un gel de fibrina autóloga rico en factores de crecimiento plaquetario para el tratamiento de las fístulas perianales complejas.

Material y métodos: estudio epidemiológico prospectivo descriptivo. Se incluyen pacientes que presentan fístula perianal compleja o fístula perianal simple con alteración de la continencia. Se realiza identificación de ambos orificios y del trayecto, legrado del mismo e instilación del Vivostat PRF® en el trayecto hasta observar exceso de material por el OFE. Las variables a analizar son: edad, sexo, uso de setón previo, clínica prevalente, tipo de fístula, complicaciones postoperatorias, cierre de la fístula y alteraciones en la calidad de vida mediante el test sf-36(v2).

Resultados: desde enero del 2011 hasta mayo del 2013 se ha intervenido a 23 pacientes, 12 hombres y 11 mujeres, con una media de edad de 49 años y un seguimiento mínimo de 12 meses. Dos abandonaron el estudio. 17 pacientes presentaban fístula transesfinteriana baja; 2, transesfinteriana alta, y 2, interesfinteriana con alteración de la continencia. El síntoma más frecuente es la supuración. Doce pacientes llevaban un setón laxo (62%), de los cuales curaron nueve. De todos los pacientes que hemos intervenido el porcentaje de éxitos es de un 62%. Ningún paciente desarrolló incontinencia después del tratamiento. Sólo dos refirieron una peor calidad de vida después de la intervención.

Conclusión: este estudio demuestra que hay un claro beneficio con el uso de Vivostat PRF® como tratamiento para las fístulas perianales complejas. Es una técnica altamente reproducible con resultados aceptables y que no produce alteraciones de la continencia.

Palabras clave: Fístulas complejas. Plasma autólogo. Factores de crecimiento. Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad fistulosa es uno de los problemas anorrectales más comunes. La prevalencia es de 8,6 a

10/100.000 personas al año, con una diferencia entre hombres y mujeres de 8:1 (1). Sabemos que la mayor parte de las fístulas son de etiología criptoglandular y nacen de una infección en el espacio interesfintérico, aunque no hay constatación inequívoca de esta teoría (2). El tratamiento quirúrgico más adecuado aún sigue siendo motivo de controversia, principalmente en las fístulas perianales complejas.

La fistulotomía para las fístulas simples es el método que más posibilidades de curación ofrece, alrededor del 90%, con bajo riesgo de incontinencia (3). Estos resultados también los ofrece la fistulectomía, pero a costa de un mayor riesgo de lesionar las fibras esfintéricas y, por tanto, de aumentar el riesgo de incontinencia.

El principal problema se encuentra en el tratamiento de fístulas complejas, ya que en estos pacientes la fistulotomía supondría un riesgo inaceptable de incontinencia. Para evitar este problema, numerosos tratamientos se han ido proponiendo a lo largo del tiempo. Una opción sería la reconstrucción esfinteriana inmediata después de la fistulotomía. Pese a sus resultados en diversas series (4) (recurrencia en torno al 15% e incontinencia al 20%), la técnica es vista con escepticismo en foros quirúrgicos aunque sea una buena opción en casos seleccionados.

Durante la última década, se ha hecho especial hincapié en tratamientos poco agresivos del tipo fibrina, *plugs*, etc., con resultados dispares. La mayoría de los estudios suelen presentar pocos pacientes, diferentes formas de evaluación y metodologías poco adecuadas (5,6).

Han sido múltiples las experiencias en la clínica en relación con el empleo de plasma autólogo rico en plaquetas (PRP), inicialmente en el ámbito de la cirugía maxilofacial (7) para la reparación de defectos provocados por la resección tumoral y, posteriormente, otras especialidades como cirugía torácica (8), cardiovascular (9), plástica (10),

Recibido: 06-08-2015
Aceptado: 15-11-2015

Correspondencia: Almudena Moreno Serrano. Hospital Torrecárdenas, AGSN. C/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n. 04009 Almería
e-mail: almunoreno84@hotmail.com

Moreno Serrano A, García Díaz JJ, Ferrer Márquez M, Alarcón Rodríguez R, Álvarez García A, Reina Duarte A. Empleo de plasma autólogo rico en plaquetas en el tratamiento de fístulas perianales complejas. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:123-128.

traumatología (11) y nefrología (12) lo han incluido en sus diversos procedimientos.

El PRP se define como una porción del plasma propio con una concentración plaquetaria y factores de crecimiento superiores a los basales obtenidos mediante centrifugación. Las plaquetas contienen en sus gránulos α unas proteínas (PDGF, FCT- β , IL-1, FADP, VEGF, ECGF, osteocalcina, osteonectina, fibrinógeno, fibronectina y trombospondina) que poseen múltiples acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Las plaquetas comienzan a secretar estas sustancias 10 min. después de la formación del coágulo y tras esta liberación masiva las plaquetas sintetizan proteínas durante 5 días más hasta que llegan al foco de crecimiento vascular los macrófagos, que asumen la regulación de la reparación tisular. Entre los productos PRP que hay en el mercado hemos utilizado el Vivostat[®] PRF, que cuenta con 3 componentes diferentes: un equipo desechable donde se recogen directamente los 120 ml de sangre que se extraen del paciente, a los que se añade citrato; la unidad de procesamiento donde se coloca el kit, que es un sistema biotecnológico automatizado que controla el proceso bioquímico y que proporciona el producto después de 25 min; y una unidad de aplicación especial que nos permite dispensar el producto sobre el trayecto fistuloso.

No se ha realizado ningún estudio hasta la fecha para el tratamiento de fístulas perianales utilizando sólo Vivostat PRF[®]. Nuestro objetivo es comprobar la eficacia de fibrina rica en factores de crecimiento para el tratamiento de fístulas perianales complejas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo abierto, descriptivo, aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital en octubre de 2010. Se trata de un estudio realizado entre enero de 2011 y mayo de 2013 en la Unidad de Cirugía Colorrectal del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Torrecárdenas de Almería.

Todos los pacientes fueron debidamente informados y se obtuvo el consentimiento, tanto para la realización de la técnica quirúrgica como para los diferentes estudios realizados antes y después de la cirugía.

Pacientes

Se incluye a pacientes diagnosticados de fístula perianal en la Unidad de Cirugía Colorrectal del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del hospital Torrecárdenas de Almería. Los criterios de inclusión son: edad entre 18 y 80 años, diagnóstico de fístula perianal (interesfinterianas con alteración de la continencia, transesfinterianas y supraesfinterianas). Los criterios de exclusión son: pacientes ASA IV, presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, existencia de fístulas con múltiples trayectos o sepsis activa o existencia de fístula interesfintérica sin alteración de la continencia.

En el estudio preoperatorio, en todos los pacientes se realiza una exploración perianal detallada, para la cual el paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo (Sims). Se localiza el orificio fistuloso externo (OFE), se palpa el trayecto fistuloso y mediante tacto rectal se intenta localizar el orificio fistuloso interno (OFI). La anoscopia se realiza de forma rutinaria a todos los pacientes durante la evaluación inicial. Consideramos la resonancia magnética nuclear pélvica como prueba de imagen para clasificar el tipo de fístula.

Las variables estudiadas son edad, sexo, antecedentes familiares y personales de otras patologías, cirugía anal previa y tratamientos realizados. En las mujeres se interroga específicamente sobre embarazos y presencia de factores de riesgo para la incontinencia fecal. Valoramos con el test de Wexner la continencia antes y seis meses después de la cirugía. Realizamos manometría antes de la cirugía a aquellos que presentan clínica de incontinencia y seis meses después para valorar posibles cambios. Utilizamos el test SF-36(v2) para valorar la calidad de vida de los pacientes seis meses después de la intervención. Se cita al paciente siete días antes de la intervención para explicarle los cuidados que debe realizar durante la semana previa a la consulta, que consisten en una dieta sin residuos, lavado dos veces al día con suero y povidona yodada y enema la noche anterior a la intervención.

Técnica quirúrgica

El procedimiento quirúrgico se realiza bajo anestesia intrarraquídea en decúbito prono (navaja sevillana). Todas las fístulas son intervenidas por los mismos cirujanos. En primer lugar, se realiza una exploración anorrectal completa, donde se identifica el orificio externo, el trayecto fistuloso y el orificio interno. Se intenta tutorizar la fístula con un estilete. En ocasiones, esta maniobra puede resultar facilitada porque el paciente presenta un setón de una cirugía previa. El estilete sirve de guía para introducir una gasa mechada a través del trayecto con la que realizamos el legrado del mismo. Se lleva a cabo lavado con suero fisiológico y agua oxigenada. Se realiza un desbridamiento de la piel y tejido celular subcutáneo en el orificio fistuloso externo y resección mínima del orificio interno (incluye mucosa). Fijamos el aplicador con una seda a la gasa mechada que está tutorizando el trayecto. Esta sirve de guía para que el aplicador pase a través del trayecto hasta que observamos su extremo en el OFI. Se aplica la solución de forma controlada y precisa mientras se va retirando, observando cómo todo el trayecto queda perfectamente relleno, hasta que salga exceso del producto por OFE. Posteriormente se cierra el OFI con Vycril 2/0 y se deja abierto el OFE como drenaje (Fig. 1).

Todos los pacientes inician tolerancia la tarde de la intervención y son dados de alta el mismo día si no hay ninguna incidencia. Los cuidados postoperatorios incluyen baños de asiento con agua y jabón y, como tratamiento, sólo analgesia habitual si dolor.

Seguimiento

Se realiza el seguimiento de forma estricta en la consulta de cirugía colorrectal, a la semana de la intervención, al primer y sexto mes, al año y, posteriormente, revisiones anuales. En el sexto mes se les entrega el test de Wexner y el de calidad de vida (SF-36v2). Se realiza una RMN y, en aquellos pacientes que presentaban incontinencia

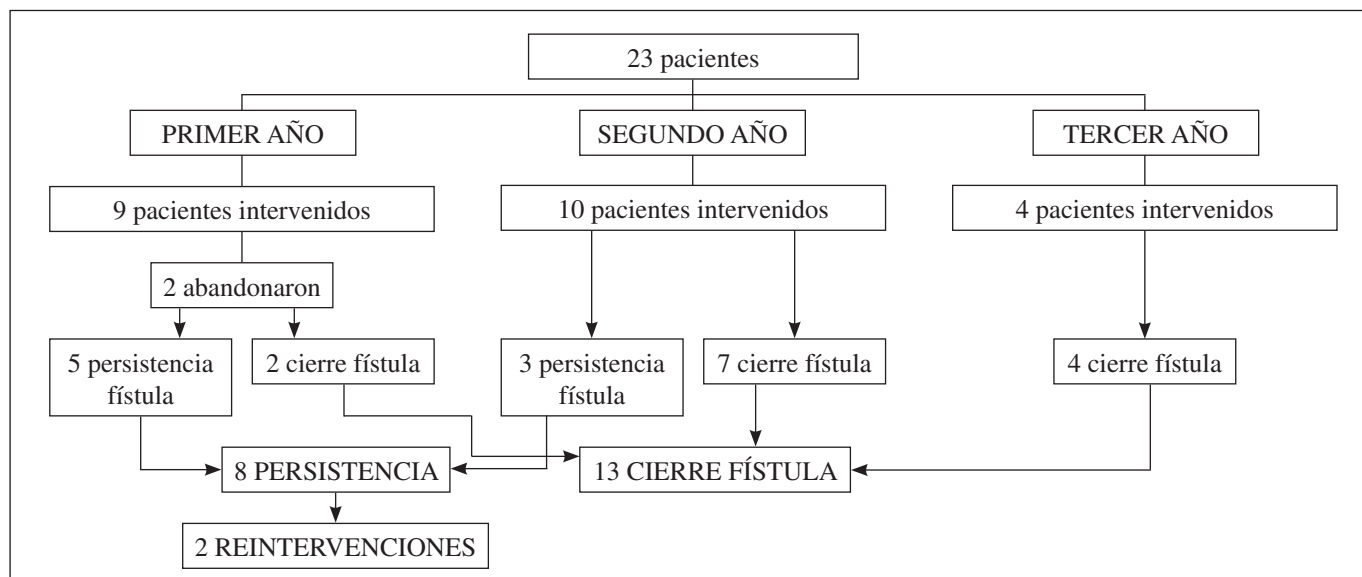


Fig. 1. Flujograma de inclusión.

previa a la cirugía, una manometría. Consideramos fallo de la técnica cuando existe persistencia de la sintomatología (supuración, OFE abierto y/o dolor) tras seis meses de la intervención. Lo diagnosticamos de recurrencia cuando el paciente en una de nuestras revisiones cumple criterios de curación pero en un periodo de tiempo acude a Urgencias por absceso perianal o en una de las revisiones aparece de nuevo sintomatología de dolor, supuración o cambios en la herida. A pesar de que la RMN muestre persistencia del trayecto fistuloso (o duda de que se trate del trayecto o fibrosis postquirúrgica), aquellos pacientes que se encuentren asintomáticos son considerados como éxito. La siguiente revisión es a los 12 meses con una valoración clínica completa. Si el paciente permanece asintomático se citará al año. A aquellos pacientes que continúen con clínica se les ofrece la posibilidad de una nueva intervención o seguimiento en la consulta.

Análisis estadístico

Con todas las variables que se han ido obteniendo a lo largo del estudio a través de nuestra base de datos quirúrgica, se recogerán los datos con el programa estadístico SPSS versión 22.0 para Windows, donde las variables quedarán reducidas y concretadas para la realización del análisis estadístico.

Se iniciará con un análisis univariante o descriptivo. En este estudio para las variables cualitativas, se realizarán frecuencias con sus correspondientes porcentajes y para las variables cuantitativas se llevarán a cabo medidas de tendencia central y medidas de dispersión (media, mínimo, máximo y desviación típica).

RESULTADOS

Desde enero de 2011 hasta mayo de 2013 se ha intervenido a 23 pacientes, de los cuales dos abandonaron el estudio 2. La serie está formada por 21 pacientes (12 varones

y 9 mujeres) cuyas características se resumen en la tabla I. La edad media fue de 49 años (rango: 30-80). A 18 pacientes se les realizó drenaje de absceso perianal previamente, y en once (52,4%) se colocó un setón que mantuvieron hasta el momento de la cirugía. El síntoma más frecuente fue la supuración y un 86% de los pacientes la presentaba desde hacía más de seis meses. Cuatro pacientes mostraban cierto grado de incontinencia: un paciente con puntuación de dos, otro de cuatro y dos de seis según el test de Wexner. Sólo estos dos últimos presentaban alteraciones manométricas (uno con presión máxima basal [PMB] de 48,69 mmHg y presión de contracción voluntaria [PMVC] de 75,62 mmHg y el otro con PMB de 51,21 mmHg y PMVC de 72 mmHg). El diagnóstico de fístula perianal según la

Tabla I. Características previas a la intervención

Características	n (%)
Edad*	49 años (30-89)
Sexo	9 mujeres (43%)
Supuración (> 6 meses)	18 (86%)
Absceso previo drenado	18 (86%)
Setón previo	11 (52%)
Incontinencia	4 (19%)
<i>Tipo de fístula</i>	
Interesfinteriana	2 (9,5%)
Transesfinteriana baja	17 (81%)
Transesfinteriana alta	2 (9,5%)

*Media (rango).

RMN fue interesfinteriana en tres pacientes (14,2%), 17 transesfinterianas bajas (81%), y una transesfinteriana alta (4,8%). En el momento de la intervención, el diagnóstico de fístulas perianales fue de 17 transesfinterianas bajas (81%), dos altas y dos interesfinterianas.

Todos los pacientes tuvieron un periodo de seguimiento mínimo de 12 meses y la media fue de 22 meses (12-35). A los seis meses de la cirugía se realizó una valoración clínica y RMN. Trece pacientes (61,9%) no presentaron sintomatología clínica y ocho continuaron con supuración. La RMN mostró trayecto fibroso en nueve pacientes (42,9%) y persistencia de la fístula en doce (57,1%). Entre estos últimos, cuatro se encontraban asintomáticos, por lo que fueron considerados como curados. Consideramos una recurrencia del 31% por la persistencia de la sintomatología de los pacientes a pesar de que en cuatro pacientes la RMN muestra sepsis activa. En la revisión del primer año, tan sólo dos pacientes se encontraban muy sintomáticos y fueron intervenidos nuevamente mediante una técnica diferente. Los otros seis pacientes sintomáticos eligieron tratamiento conservador y seguimiento en consulta.

En cuanto a los pacientes que presentaban incontinencia, los dos que tenían Wexner de seis mejoraron clínicamente, presentando una puntuación de cuatro. La manometría, en cambio, no presentó cambios en las cifras de PMB y PMVC. El paciente con puntuación de cuatro también refirió menos clínica, con Wexner de dos. El cuarto paciente no presentó cambios. La media del Score Wexner prequirúrgico es 0,85 y después de la intervención, 0,57.

Respecto a la calidad de vida, 19 pacientes (80%) mostraron que esta había mejorado tras la cirugía. Sólo en dos pacientes que presentaron recurrencia la calidad de vida había empeorado después de la intervención.

Como complicaciones postoperatorias, podemos señalar un paciente que presentó un absceso perianal a las dos semanas de la intervención y dolor postoperatorio en un paciente que precisó mayor cantidad de analgesia.

DISCUSIÓN

La cirugía de la fístula sigue siendo un problema para el cirujano colorrectal y un proceso agotador para los pacientes, ya que continúa planteando dudas en cuanto a su curación, las secuelas de los tratamientos o la alteración de la calidad de vida que la enfermedad o las terapias puedan condicionar.

El tratamiento para las fístulas simples suele basarse en la fistulotomía, ya que ofrece curación en alrededor del 90%, con bajo riesgo de incontinencia (3). El principal problema se encuentra en el tratamiento de fístulas complejas, ya que en estos pacientes la fistulotomía supondría un riesgo inaceptable de incontinencia. Por ello, se han propuesto diferentes tratamientos a lo largo del tiempo (fibrina, *plugs*, etc.), aunque los resultados son controvertidos (5,6).

En nuestro estudio hemos utilizado la fibrina rica en factores de crecimiento (Vivostat PRF®) como tratamiento único, con una tasa de curación del 62%. Respecto a la continencia, nuestros resultados muestran un porcentaje de incontinencia nulo (tan sólo mantenido en aquellos pacientes que la presentaban previamente al estudio) y calidad de vida satisfactoria en el 80%. La principal limitación de nuestro estudio es el reducido número de pacientes incluidos. La fístula interesfintérica representa el 60% del total según la clasificación de Parks, pero forma parte de nuestros criterios de exclusión en pacientes sin incontinencia, ya que su solución mediante fistulotomía se obtiene en más de un 90% de casos. Otra de las limitaciones es que se trata de una sola cohorte prospectiva, sin comparar dos grupos con tratamientos diferentes. Esto deja abierto un campo para realizar en el futuro estudios bien diseñados, comparativos y posiblemente multicéntricos en los que se pueda obtener un mayor número de pacientes.

La solución de Vivostat PRF® contiene una potente y muy variada concentración de factores del crecimiento que estimulan la proliferación de fibroblastos y la regeneración tisular. Además, la fibrina sirve de andamio para la migración celular y proporciona una estructura durante la regeneración. Numerosas investigaciones *in vitro* constatan las características únicas de PRF® y su capacidad para estimular crecimiento celular. Al tratarse de un producto autólogo, elimina riesgo de infección viral y de respuestas autoinmunes. Su utilidad ha sido demostrada en diferentes especialidades (urología, cirugía torácica y cardíaca, plástica, etc.) (7-13).

En el área de la proctología, un artículo reciente muestra la utilidad de PRF® en el sinus pilonidal. Se trata de un ensayo clínico (14) realizado a 100 pacientes a los que se les practica escisión quirúrgica del sinus y que se distribuyen de forma aleatoria en dos grupos: grupo A, al que se le aplica gel autólogo de plaquetas, y grupo B, al que se le inyecta PRF®. Los resultados muestran un proceso de cicatrización más corto, menos infecciones y vuelta a la vida laboral más temprana en los pacientes del grupo B.

Como tratamiento para las fístulas, hasta la fecha sólo hay un estudio multicéntrico (15) que incluye la experiencia de algunos hospitales en este campo. Los demás estudios (16,17) tienen como objetivo demostrar el cierre de las fístulas perianales altas con una técnica combinada de colgajo de avance y plasma rico en plaquetas.

Los sedales son utilizados de diversas maneras. Esto quizá pueda explicar la variabilidad de resultados que se obtienen en la bibliografía (18-20). Si el sedal se utiliza ajustado o sin una tensión excesiva, es el concepto de "*snug seton*" de Hammond y cols. (21). La sección es progresiva pero lenta, y en el 52% de casos cae espontáneamente en 6 meses, completándose en el resto con una mínima fistulotomía, y refiriéndose menores alteraciones de la continencia.

En la actualidad, el setón tiene su lugar como puente a una cirugía definitiva, ya que está demostrado que re-

duce las tasas de recurrencia e incontinencia (22), y en la enfermedad de Crohn fistulizante, donde la incidencia de fístulas varía entre 21-23% (23). Nosotros hemos considerado la enfermedad de Crohn como criterio de exclusión. Dieciocho de nuestros pacientes presentaron como antecedente un absceso perianal. A once de ellos se les realizó drenaje y colocación de un setón en la misma cirugía.

Posiblemente el “*gold standard*” al tratar la fístula compleja sea el colgajo de avance. Las recurrencias, en la mayoría de las series, oscilan del 0-33% (24) y llama la atención el poco interés que muestran algunos autores por la valoración de la continencia postoperatoria, alrededor de un 13% (25). Las diferencias en los resultados sugieren que el factor técnico es fundamental. Aún no está resuelta la controversia sobre qué tipo de colgajo es mejor, si el de espesor completo o el parcial (26). El artículo de Roig y cols. (27) muestra un 51% de las alteraciones de la continencia con el de espesor completo frente al 33% si se realiza un colgajo de espesor parcial ($p = 0,08$) (26).

Parece ocurrir algo similar con los sellantes de fibrina. Los primeros resultados fueron esperanzadores, pero artículos posteriores mostraron recidivas a largo plazo de hasta el 90% (28-30). Pueden indicarse en pacientes con función esfinteriana alterada o riesgo quirúrgico elevado, pero siendo conscientes del resultado que se espera obtener.

La ligadura del trayecto interesfintérico (LIFT) es una técnica de reciente aparición que se describe como sencilla y reproducible. Hasta la fecha hay pocos resultados para obtener conclusiones sólidas, si bien no se describen alteraciones de la continencia tras la intervención (31). Son necesarios estudios comparativos con otras técnicas.

Hace 8 años se introdujo en el mercado el tapón o *anal fistula plug*, descrito por Johnson y cols. en 2006 (32). Inicialmente se describió un 87% de éxitos. Sin embargo, publicaciones posteriores (33-35) con mayor seguimiento muestran resultados con un 28% de curación. Aproximadamente el 19% de los casos fallidos presentaron caída del tapón, error técnico por insuficiente fijación o excesiva tensión. Los abscesos postoperatorios se describen entre el 4-29% de casos (36).

La terapia con células madre adultas tiene aplicaciones prometedoras en muchas áreas de la medicina. Existe un estudio reciente realizado por Herreros y cols. (37) que fue diseñado siguiendo los alentadores resultados de 2 ensayos previos, uno en fase I y otro en fase II (38), para el tratamiento de las fístulas perianales. En el ensayo de fase II, con 49 pacientes se alcanzó una tasa de curación del 71% con casi ningún riesgo de incontinencia y una baja tasa de recurrencia (12%). Así se llevó a cabo el ensayo de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con células madre en 200 pacientes de 19 centros, tratando con 20 millones de células madre derivadas de tejido adiposo (grupo A, 64 pacientes), además, con pegamento de fibrina (grupo B, 60 pacientes), o sólo cola de fibrina (grupo C, 59 pacientes). Los resultados son similares a estudios previos, obteniendo un porcentaje mayor de cicatrización en

el grupo B aunque no existían diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIÓN

El uso del Vivostat PRF® para el cierre de fístulas perianales es una alternativa novedosa que puede ofrecer beneficios importantes. Muestra resultados de curación superiores al 60% sin alterar la continencia. Al tratarse de un producto autólogo, evita riesgos de rechazo y minimiza el riesgo de infección. En cualquier caso, son necesarios estudios más amplios (posiblemente multicéntricos para conseguir un buen número de pacientes) y comparativos bien diseñados para poder obtener conclusiones sólidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Sainio P. Fistula in ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol* 1984;73:219-24.
- Philips RKS, Lunnis P. Anal fistula: Surgical evaluation and management. Londres; 1996.
- Van Onkelen RS, Gosselink MP, Van Rosmalen J, et al. Different characteristics of high and low transsphincteric fistulae. *Colorectal Dis* 2014;16:471-5. DOI: 10.1111/codi.12578
- Roig JV, García-Armengol J, Jordán J, et al. Immediate reconstruction of the anal sphincter after fistulectomy in the management of complex anal fistulas. *Colorectal Dis* 1999;1:137-40. DOI: 10.1046/j.1463-1318.1999.00021.x
- Damin DC, Rosito MA, Contu PC, et al. Fibrin glue in the management of complex anal fistula. *Arq Gastroenterol* 2009;14:300-3. DOI: 10.1590/S0004-28032009000400010
- Parés D. Pathogenesis and treatment of fistula in ano. *Br JSurg* 2011;98:2-3. DOI: 10.1002/bjs.7341
- Fernández López RG, López Buendía MC, Ruiz González E. Plasma rico en factores de crecimiento en cirugía bucal. Presentación de caso clínico. *Revista Odontológica Mexicana* 2005;9:141-6.
- Méndez R, López-Cedrún JL, Patiño B, et al. Plasma enriquecido en plaquetas en la alveoloplastia de pacientes fisurados. *Cir Pediatr* 2006;19:23-6.
- Tansley P, Al-Mulhim F, Lim E, et al. A prospective, randomized, controlled trial of the effectiveness of BioGlue in treating alveolar air leaks. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:105-12. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.02.022
- Rousou J. Use of fibrin sealants in cardiovascular surgery. *J Card Surg* 2013;28:238-47. DOI: 10.1111/jocs.12099
- Rodríguez Flores J, Palomar Gallego A, García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Cirugía Oral y Maxilofacial* 2012;34:8-17. DOI: 10.1016/j.maxilo.2011.10.007
- Frei R, Biosca FE, Handl M, et al. Conservative treatment using plasma rich in growth factors (PRGF) for injury to the ligamentous complex of the ankle. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2008;75:28-33.
- Hevia M, Abascal-Junquera JM, Sacristán R, et al. Control de la hemostasia durante la nefrectomía parcial laparoscópica sin renorragia parenquimatosa: la experiencia vivostat. *Actas Urol Esp* 013;37:47-53.
- Gipponi M, Reboa G, Testa T, et al. Tension-free primary closure with autologous platelet gel versus Vivostat for the definitive treatment of chronic sacrococcygeal pilonidal disease. *In Vivo* 2010;24:583-90.
- Lara FJ, Serrano AM, Moreno JU, et al. Platelet-rich fibrin sealant as a treatment for complex perianal fistulas: A multicentre study. *J Gastrointest Surg* 2015;19: 360-8. DOI: 10.1007/s11605-014-2698-7
- Göttgens KW, Smeets RR, Stassen, et al. Treatment of Crohn's disease-related high perianal fistulas combining the mucosa advancement flap with platelet-rich-plasma: A pilot study. *Tech Coloproctol* 2015;19:455-9. DOI: 10.1007/s10151-015-1311-8

17. Van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, et al. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: A pilot study. *Colorectal Dis* 2011;13:215-8. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01991.x
18. Hasegawa H, Radley S, Keighley MR. Long-term results of cutting seton fistulotomy. *Acta Chir Jugosl* 2000;47(Suppl.1):19-21.
19. Chuang-Wei C, Chang-Chieh W, Cheng-Wen H, et al. Cutting seton for complex anal fistulas. *Surgeon* 2008;6:185-8. DOI: 10.1016/S1479-666X(08)80117-5
20. Lykke A, Steendahl J, Wille-Jørgensen PA. Treating high anal fistulae with slow cutting seton. *Ugeskr Laeger* 2010;172:516-9.
21. Hammond TM, Knowles CH, Porrett T, et al. The snug seton: Short and medium term results of slow fistulotomy for idiopathic anal fistulae. *Dis Colon Rectum* 2006;8:328-37. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00926.x
22. Vial M, Pare's D, Pera M, et al. Faecal incontinence after seton treatment for anal fistulae with and without surgical division of internal anal sphincter: A systematic review. *Colorectal Dis* 2010;12:172-8. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01810.x
23. Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M, et al. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohn Colitis* 2014;8:756-62. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.01.001
24. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486-95. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ce8b01
25. Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, et al. Standards practice task force; American Society of Colon and Rectal Surgeons Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum* 2005;48:1337-42. DOI: 10.1007/s10350-005-0055-3
26. Dubsy PC, Stift A, Friedl J, et al. Endorectal advancement flaps in the treatment of high anal fistula of cryptoglandular origin: Full-thickness vs. mucosal-rectum flaps. *Dis Colon Rectum* 2008;51:852-7.
27. Roig JV, García Armengol. Tratamiento de las fistulas de ano complejas de causa criptoglandular. ¿Aún se requiere un cirujano con experiencia? *Cir Esp* 2013;91:78-89.
28. Haim N, Neufeld D, Ziv T. Long-term results of fibrin glue treatment for cryptogenic perianal fistula: A multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1279-83. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318223c894
29. Panidis S, Papadopoulous VN, Michalopoulos. The use of fibrin glue in the treatment of complex perianal fistulae: A case report. *Tech Colo-proctol* 2010;14:19-20. DOI: 10.1007/s10151-010-0608-x
30. Yeung JM, Simpson JA, Tang SW. Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano - A method worth sticking to? *Colorectal Dis* 2010;12:363-6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01801.x
31. Aboulian A, Kaji AH, Kumar RR. Early result of ligation of the intersphincteric fistula tract for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2011;54:289-92. DOI: 10.1007/DCR.0b013e318203495d
32. 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.
33. Chung W, Kazemi P, Ko D, et al. Anal fistula plug and fibrin glue versus conventional treatment in repair of complex anal fistulas. *Am J Surg* 2009;197:604-8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.013
34. El-Gazzaz G, Zutshi M, Hull T. A retrospective review of chronic anal fistulae treated by anal fistulae plug. *Colorectal Dis* 2010;12:442-7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01802.x
35. Garg P, Song J, Bhatia A, et al. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: A systematic review. *Colorectal Dis* 2010;12:965-70. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01933.x
36. Ellis CN, Rostas JW, Greiner FG. Long-term outcomes with the use of bioprosthetic plugs for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2010;53:798-802. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181d43b7d
37. Herreros D, García-Arranz M, Guadalajara H, et al. A phase III clinical trial. Autologous expanded adipose-derived stem cell for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2012;55:762-77. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318255364a
38. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1416-23. DOI: 10.1007/s10350-005-0052-6