

EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA POR VÍA ORAL + IV VERSUS VÍA IV EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON SIN PREPARACIÓN MECÁNICA

Treball de fi de grau en Medicina

Autor: Joan Sampons Cardona

Tutor: Dr. José Troya

Curso: 2015-2016

Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Índice

| | |
|--|------------------|
| 1. Resumen (objetivos y metodología del proyecto) | Página 2 |
| • Objetivo Primario | |
| • Objetivos secundarios | |
| 2. Antecedentes y estado actual del tema | Página 3 |
| 3. Hipótesis | |
| 4. Objetivos | Página 10 |
| 5. Metodología | Página 10 |
| • Criterios de inclusión | |
| • Criterios de exclusión | |
| 6. Plan de trabajo | Página 14 |
| 7. Análisis estadístico | Página 15 |
| 8. Utilidad práctica | Página 16 |
| 9. Consideraciones éticas | Página 17 |
| 10. Bibliografía | Página 19 |

1. Resumen (objetivos y metodología del proyecto)

El objetivo principal de este estudio es determinar la eficacia del uso de profilaxis antibiótica (AB) por vía oral e intravenosa, en comparación con el uso de AB sólo por vía intravenosa (IV), en la cirugía de la neoplasia de colon sin preparación mecánica del colon.

Además del objetivo principal, nos planteamos otros objetivos secundarios que podemos obtener de este estudio, por ejemplo: evaluar los efectos secundarios del tratamiento AB oral previo a la cirugía, la tolerancia de éste, complicaciones del mismo, así como analizar el tiempo de ingreso requerido tras la cirugía usando profilaxis AB oral e IV, frente al uso de profilaxis sólo IV.

Se plantea un estudio prospectivo aleatorizado de pacientes intervenidos de neoplasia de colon distribuidos en dos grupos según reciban tratamiento IV versus IV + oral sin preparación mecánica del colon. Se evaluarán las infecciones del sitio quirúrgico según los criterios del CDC desde el postoperatorio inmediato hasta pasado 1 mes de la intervención

Palabras clave: cirugía neoplasia de colon, profilaxis antibiótica oral, preparación mecánica, infecciones del sitio quirúrgico

The main objective of this study is to determine the efficacy of both oral and intravenous (IV) antibiotic prophylaxis, compared to IV antibiotics only, in the surgery of colon neoplasia without mechanical bowel preparation.

There are also secondary objectives we can get from this study, such as the evaluation of the side effects of the oral AB previous to surgery, its tolerance and complications; as

well as analysing the hospitalization requested after surgery using oral and IV prophylaxis compared to the use of IV prophylaxis alone.

The study planned is a randomized prospective study of patients undergone colon neoplasia surgery distributed in 2 groups depending on which prophylaxis they receive: IV versus IV+oral without mechanical bowel preparation. It will be evaluated the surgical site infections, according to CDC, from the immediate postoperative to 1 month after the intervention.

Keywords: *colon neoplasia surgery, oral antibiotic prophylaxis, mechanical bowel preparation, surgical site infections.*

2. Antecedentes y estado actual del tema

Una de las principales complicaciones y quizá de las más temidas de la cirugía colorrectal es la infección del sitio quirúrgico. Estas infecciones se clasifican en tres grupos, según la profundidad y las estructuras que afecten¹:

- Infecciones superficiales: se ve afectada la piel y el tejido subcutáneo de la zona que ha sido intervenida.
- Infecciones profundas: son las que ya alcanzan músculos o fascias musculares.
- Infecciones órgano-espacio: cuando afectan cavidades u órganos internos.

Se define que para que sean consideradas infecciones del sitio quirúrgico, y no infecciones fortuitas por otras causas, debe haber pasado menos de 1 mes entre la intervención y la infección.

Estas infecciones son de gran relevancia, no solo para el paciente, al cual generan mucha morbi-mortalidad, sino también al sistema sanitario, pues comportan en general

un mayor gasto económico². Es por esto que es tan importante la reducción de estas complicaciones.

Las causas de la infección del sitio quirúrgico se pueden dividir en 3 factores³:

- El paciente: el factor más importante. Incluye edad, estado del sistema inmunitario y comorbilidades (diabetes, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer)
- Microorganismos contaminantes: en la cirugía colorrectal, la flora implicada suele ser endógena, siendo especialmente peligrosas las cirugías en que vierta contenido intestinal (cirugía contaminada/sucia).
- El procedimiento quirúrgico⁴: la preparación preoperatoria del paciente (limpieza de la piel y afeitado), cirugía sucia o contaminada, duración de la intervención, ventilación inadecuada, etc.

Los antibióticos usados en la profilaxis oral de la cirugía de colon deben cumplir las siguientes características: ser pobremente absorbidos en el tracto intestinal; tener baja toxicidad a nivel local y sistémico y ser activos frente a microorganismos aerobios y anaerobios. Además, la eliminación de la flora intestinal debe ser máxima en el momento de la intervención, pero no debe perdurar mucho para evitar el sobrecrecimiento de microorganismos resistentes. En un estudio retrospectivo del 2015⁵ en que se estudió en pacientes con fuga anastomótica tras cirugía de colon la presencia de bacterias multirresistentes (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina –MRSA-, *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de amplio espectro, *Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa* resistente al carbapenem) no se observó ninguna relación entre la pauta antibiótica preoperatoria y la adquisición de estos microorganismos. Sí se observó, en cambio, relación entre bacterias multirresistentes y la diabetes mellitus; y

entre bacterias multirresistentes y la administración de antibióticos durante más de 5 días.

Cuando todavía no había acceso a los antibióticos, la cirugía de colon y recto conllevaba una importante incidencia de infecciones y complicaciones, llegando al 40%. En aquél entonces, ya se había visto que la preparación mecánica del colon, por sí sola no aportaba beneficio alguno.⁶

Con la introducción de los antibióticos en la práctica médica, se extendió el uso de antibióticos por vía oral, observándose una clara disminución de la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico. Pero es con la introducción de los antibióticos de espectro ampliado por vía intravenosa que se consigue un antes y un después en la preparación de la cirugía colorrectal.⁷

A principios de la década de 1970, de acuerdo con estudios experimentales, era extendida la preparación mecánica del colon asociada a antibióticos por vía oral los días previos a la cirugía, pues se vio que reducía las complicaciones de la herida quirúrgica⁸. Mientras que la preparación mecánica del colon *per se* no reduce la concentración residual de microorganismos en el momento de la intervención quirúrgica, sí reduce el número total de bacterias. Esto es lo que conducía a pensar que era beneficiosa, incluso si no iba acompañada de antibióticos por vía oral. Sin embargo, en un ensayo clínico de 1977⁹, JS Clarke y RE Condon ya vieron que la preparación mecánica no acompañada de antibióticos orales implicaba una mayor tasa de complicaciones sépticas (43% vs 9% del grupo que recibió ambos).

Los antibióticos usados en la profilaxis de la cirugía de colon han ido variando a lo largo de las últimas décadas, viéndose influidos también por los cambios de tendencia en cuanto a la vía de administración¹⁰. En los años 50 Cohn¹¹ descubre que la

administración de Neomicina y Nistatina oral son efectivas en la flora bacteriana aerobia. No es hasta los años 70 cuando Nichols y Condon ¹² descubren que la flora intestinal tiene un alto contenido en bacterias anaerobias que no son eliminados con la anterior pauta antibiótica¹³. Los mismos autores concluyen que la combinación de Eritromicina 1g + Neomicina 1g en 3 dosis previas al día de la intervención reducen sustancialmente las tasas de complicaciones¹⁴.

Es con la llegada de la década de los 80 que se empiezan a emplear antibióticos por vía intravenosa. Esta vez Condon incluye, a la combinación de Eritromicina + Neomicina oral, la administración de cefalotina intravenosa, viendo que el grupo que recibe profilaxis oral+IV tenían menos complicaciones que los que solo recibían profilaxis IV¹⁵.

Más tarde, en 2002, en el estudio de Lewis se observó que la pauta de Neomicina y Metronidazol oral + Metronidazol y amikacina IV era más efectiva que sólo metronidazol y amikacina IV¹⁶.

Actualmente, en nuestro medio, la profilaxis intravenosa que se recomienda por la *Societat Catalana de Cirurgia*¹⁷ es la combinación de Metronidazol 15mg/kg con una cefalosporina de 2ª generación, especialmente Cefuroxima 1,5g, por su cobertura frente a microorganismos aerobios y anaerobios. La recomendación es que estos antibióticos se administren en monodosis y que su finalización sea como mínimo una hora antes de la intervención. En caso de alergia a los antibióticos betalactámicos se recomienda con el mismo grado de evidencia la combinación de Metronidazol 15mg/kg con Gentamicina 5mg/kg, también en monodosis.

La profilaxis oral actualmente recomendada por la *Societat Catalana de Cirurgia* debe acompañarse de preparación mecánica del colon (PMC), a la espera que se demuestre la

eficacia de los antibióticos orales sin PMC. La combinación más usada es Metronidazol 1g + Neomicina 1g. La profilaxis oral debe administrarse repartida en 3 dosis: 19, 17 y 9 horas antes del comienzo de la intervención.

En los últimos casi 50 años, ha existido un debate sobre la importancia de los antibióticos por vía oral y de la preparación mecánica del colon previo a la cirugía colorrectal. Pese a demostrarse en numerosos estudios que la efectividad de la profilaxis era mayor cuando se administraba oral+IV se produjo un cambio de tendencia al final de los años 90 y durante la década del 2000 a favor del uso de profilaxis únicamente por vía IV. Este cambio de tendencia puede deberse al impacto que tuvo el estudio de Itani¹⁸, en que vió que el Ertapenem y el Cefotetán solos por vía IV reducían significativamente las complicaciones sépticas. Por otra parte, la concepción de que la profilaxis por vía oral tenía que ir necesariamente acompañada de la preparación mecánica del colon sumado a la poca popularidad de ésta entre los pacientes y al auge de los protocolos de rehabilitación multimodal, pudo acabar de favorecer el abandono de la profilaxis por vía oral.

En una revisión del *American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)*¹⁹ se incluyó a más de 8.000 pacientes y los clasificó en 3 grupos: los que recibieron preparación mecánica (PMC) y antibióticos orales, los que solo se les hizo PMC, y el último que no recibió ni PMC ni antibióticos orales. La tasa de complicaciones observada fue mayor en el grupo que no recibió ninguna preparación, seguida del que solo hizo PMC en comparación con el grupo que tuvo ambos procedimientos (14.7% vs 12.1% vs 6.2%, $p<0.0001$).

De hecho, la guía para el manejo perioperatorio en la cirugía electiva de colon de la ERAS® Society²⁰ (*Enhanced Recovery After Surgery*) recomienda que la PMC no debe

practicarse de forma rutinaria, con un nivel de evidencia alto. Esta recomendación se basa en los efectos fisiológicos, tales como deshidratación, molestias para el paciente, asociación con íleo más prolongado y mayor tendencia a la fuga de contenido intestinal que puede incidir en una mayor tasa de complicaciones. Las conclusiones de la ERAS[®] Society se sacaron de una revisión de Cochrane de 2011²¹, donde se estudiaron 18 ensayos clínicos, y en la que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de fuga anastomótica, tasa de mortalidad o necesidad de reintervención entre pacientes con PMC, sin preparación, o solo limpieza de colon con enema rectal.

Por otra parte, muchos estudios mal controlados, o con pautas de antibiótico inadecuadas acabaron por mostrar poca eficacia en la administración de antibióticos vía oral. Es por estas razones que la preparación del colon, y con ella el uso de antibióticos por vía oral dejó de ser la práctica habitual, quedando únicamente como profilaxis de la cirugía colorrectal la administración de antibióticos IV 1 hora previa a la cirugía.

Aun así, todavía persiste el uso de antibióticos por vía oral y (aunque en menor medida) también la preparación del colon, tal como se muestra en un meta-análisis²² que estudió 16 ensayos clínicos desde 1980 hasta 2007, donde se comparó la profilaxis oral+IV (con PMC) frente IV. La conclusión a la que se llegó es que la profilaxis oral+IV (+PMC) reduce las infecciones del sitio quirúrgico en un 43%.

En la mayoría de estudios revisados siempre que se estudia la efectividad de la profilaxis oral, ésta va acompañada de preparación mecánica del colon. Entre los pocos estudios en que se separa la profilaxis oral de la preparación está el de Scarborough JE et al²³. En él se distinguen 4 grupos (un grupo recibió ambas, un grupo solo PMC, un grupo solo profilaxis oral, y el último no recibió ninguno de los dos). Concluyó que la

morbilidad era menor cuando se hacía ambos profilaxis oral y PMC que cuando no se recibía ninguno de los dos (3,2% vs 9%, $p<0.001$), y que en el grupo que recibía profilaxis oral sin PMC no disminuía significativamente. Sin embargo, de los 4999 pacientes incluidos en este análisis, 2322 (el 46.5%) recibió profilaxis antibiótica oral más PMC, frente a tan solo 91 pacientes (el 1.8%) que recibió profilaxis antibiótica oral sin PMC.

Es asumible que los resultados puedan deberse a que la N sea muy baja en el grupo que solo recibió antibióticos por vía oral. Además, no había ningún grupo que recibiera profilaxis oral+IV pese a que se ha demostrado en numerosos estudios que es la combinación de las dos vías de administración la que resulta óptima para evitar complicaciones sépticas. Por otra parte, se trata de un estudio no experimental, así que estaría justificado hacer un ensayo clínico aleatorizado en que se evalúe la eficacia de la profilaxis antibiótica oral+IV frente a sólo IV en pacientes no sometidos a preparación mecánica del colon.

3. Hipótesis

Se ha demostrado que las complicaciones sépticas en el postoperatorio de la cirugía de colon disminuyen en relación a la administración de antibiótico por vía oral + intravenosa o solo por vía intravenosa en pacientes con preparación mecánica del colon, disminuyendo así la morbimortalidad y el gasto sanitario.

Sin embargo no se han realizado estudios suficientes que comparen el empleo de profilaxis por vía IV frente a profilaxis por vía oral+IV en pacientes a los que no se les realiza preparación mecánica del colon.

La hipótesis es que las complicaciones sépticas propias de la cirugía por neoplasia de colon sin preparación mecánica del colon disminuyen si se emplea profilaxis por vía oral+IV.

5. Metodología

El estudio que se plantea es un ensayo clínico formado por dos grupos homogéneos, en que la variable diferencial sea la profilaxis que reciban antes de la cirugía por neoplasia de colon sin preparación mecánica del mismo. Un grupo recibe profilaxis por vía oral+IV, mientras que el otro grupo solo recibe profilaxis por vía IV. La distribución en un grupo u otro será aleatorizada.

Los antibióticos usados serán los recomendados por la *Societat Catalana de Cirurgia*:

- Profilaxis oral: metronidazol 1g + neomicina 1g.
- Profilaxis IV: cefuroxima 1,5g + metronidazol 15mg/kg o, en caso de alergia a los betalactámicos: metronidazol 15mg/kg + gentamicina 5mg/kg.

Los dos grupos serán:

358 pacientes a los que se administrará Metronidazol 1g + Neomicina 1g por vía oral el día anterior a la intervención quirúrgica (en 3 dosis: 19, 17 y 8 horas antes de la intervención) más Metronidazol 15mg/kg + Cefuroxima 1,5g (o metronidazol 15mg/kg + Gentamicina 5mg/kg en caso de alergia a betalactámicos) por vía intravenosa el día de la intervención (acabando la administración al menos 1 hora antes del inicio de la cirugía).

358 pacientes a los que solo se les administrará Metronidazol 15mg/kg + Cefuroxima 1,5g (o metronidazol 15mg/kg + Gentamicina 5mg/kg en caso de alergia a betalactámicos) por vía intravenosa el día de la intervención (acabando la administración al menos 1 hora antes del inicio de la cirugía).

Criterios de inclusión:

- Indicación de cirugía electiva para la resección de neoplasia de colon dentro de las fechas en que se realice el estudio.
- Pacientes adultos, con edad comprendida entre 18 y 79 años. En nuestro centro, los pacientes mayores de 80 años se controlan por parte del área de cirugía geriátrica y salen de las pautas habituales de tratamiento quirúrgico estandarizado por lo que no se incluirán en este estudio.
- Aceptación por parte del paciente una vez explicadas las características y los riesgos de participar en el estudio, mediante las hojas de información al paciente y de consentimiento informado (Anexo –hoja 1 y 2).

Criterios de exclusión

- Edad fuera de los rangos previamente establecidos.

- Neoplasia de recto. En el protocolo de nuestro centro se realiza preparación sistemática del colon en las neoplasias de recto por lo que no se incluirán por este motivo.
- Indicación de cirugía de colon por patologías no neoplásicas.
- Administración de antibióticos por cualquier otra razón previa a la cirugía las dos semanas previas a la intervención.
- Paciente sometido a cirugía de urgencia, puesto que se asume que no se pueden controlar todas las variables.
- Paciente que se haya sometido a una preparación mecánica del colon por cualquier motivo, o que haya consumido cualquier tipo de sustancia con efecto laxante durante los 3 días previos a la cirugía.
- Paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).
- Paciente embarazada o en periodo de lactancia.
- Pacientes con infección intraabdominal o a distancia previa a la cirugía.
- Pacientes con alteraciones de la inmunidad por enfermedad de base, que reciban tratamiento inmunosupresor o con neoplasias sincrónicas de otros órganos en el momento de la cirugía.
- Pacientes con neoplasia de colon estadio IV.

- Pacientes con alergia a los fármacos pautados en el estudio o que no cumplan el tratamiento AB pautado previamente. No es criterio de exclusión la alergia a los betalactámicos, ya que existe una pauta antibiótica alternativa para estos casos.
- No aceptación del paciente.

En nuestro centro, en los dos últimos años se han intervenido una media anual de unos 120 pacientes con neoplasia de colon, por lo que para conseguir el tamaño muestral necesario según el análisis estadístico (apartado 7 – análisis estadístico), el estudio se prolongará un tiempo estimado de 6 años. Durante este periodo se incorporarán todos los casos que cumplan los criterios de inclusión y no tengan ningún criterio de exclusión.

Los pacientes incluidos en este estudio serán controlados durante el primer mes postoperatorio. Los controles se efectuarán 1 vez al día durante los días de ingreso hospitalario (5-7 días). Posteriormente serán evaluados el día 15 post-intervención, y finalmente el día 30 post-intervención mediante una visita médica en Consultas Externas. En caso que el paciente solicite visita por causas infecciosas durante este periodo, serán recogidos los datos clínicos, analíticos o de imagen que correspondan.

Los parámetros recogidos durante el ingreso y el mes postoperatorio constarán de todas aquellas variables que puedan sugerir infección postoperatoria y que se anotarán en la hoja de recogida de datos expuesta en el Anexo (hoja 3).

Los controles médicos constarán:

- Durante el ingreso: anamnesis y exploración diaria en busca de signos de infección del sitio quirúrgico (superficial, profunda u órgano-cavitaria):

constantes vitales (temperatura, frecuencia cardíaca y tensión arterial), aspecto de la herida quirúrgica y exploración abdominal.

Analítica rutinaria con hemograma general y marcadores de inflamación (PCR) los días 2 y 4 postoperatorios.

Resultado de las exploraciones complementarias realizadas para el diagnóstico de infección del sitio quirúrgico (ISQ): TAC o ecografía en caso de sospecha de ISQ.

Realización de cultivos microbiológicos de todas las muestras recogidas en caso de ISQ o a distancia.

- Desde el alta hasta el día 30 post-intervención: se realizarán las mismas exploraciones el día 15 y 30, y si el paciente solicita visita médica por cualquier motivo sospechoso de infección.
- Para valorar la severidad de las infecciones se aplicará la escala de Clavien-Dindo.

Además se recogerán datos clínicos para evaluar la comorbilidad del paciente según el índice de Charlson.

6. Plan de trabajo

1. Evaluación de cada caso de forma independiente de cara a valorar los criterios de inclusión y exclusión, una vez diagnosticado de neoplasia de colon. Y recogida de datos clínicos para el cálculo del índice de comorbilidad (Charlson).

2. Consentimiento informado al paciente tras exponerle el estudio y las características del mismo, recogidas en la hoja de información al paciente.
3. Randomizado del paciente en uno de los dos grupos a estudio.
4. Cirugía electiva en el plazo de menos de 1 mes del diagnóstico de la neoplasia.
5. Registro de complicaciones durante el ingreso. Recogida de datos clínicos y de imagen si fuesen necesarios para el diagnóstico de ISQ.
6. Control a las 2 semanas postoperatorias.
7. Control al mes post intervención.
8. Control de las visitas espontáneas que requiera el paciente.
9. Análisis estadístico de los datos obtenidos.

7. Análisis estadístico

Partiendo de los valores de infección del sitio quirúrgico informados por el VINCAT en hospitales de más de 500 camas, con un porcentaje de infección de órgano-espacio de 8,8%, nos planteamos el tamaño muestral necesario para conseguir una reducción de 5 puntos en este parámetro.

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta inferior al 0.2 en un contraste bilateral, es necesaria una muestra de 358 sujetos en el primer grupo y 358 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0.088 y para el grupo 2 de 0.038. Se

ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0.5%. Se ha usado la aproximación del ARCSINUS.

Se compararán las características basales de los pacientes con la prueba de χ^2 de Pearson para las variables cualitativas y la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas. La asociación estadística entre las características de los enfermos y el riesgo de infección se estimará mediante un análisis univariado, usando la prueba de χ^2 (o la prueba exacta de Fisher cuando sea apropiada) para variables cualitativas, la prueba t de Student para variables cuantitativas con una distribución normal y con la prueba U de MannWhitney para las variables cuantitativas con una distribución asimétrica.

La probabilidad de no desarrollar la infección después de un determinado número de días después de la intervención se estimará con el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los dos grupos se evaluarán con la prueba de log-rank. Para estimar la asociación independiente, ajustada por los eventuales factores de confusión, se utilizará una regresión de Cox.

8. Utilidad práctica

Este estudio pretende aportar evidencia en cuanto al tratamiento antibiótico profiláctico vía oral sin preparación mecánica en el que actualmente no hay consenso.

En el caso de obtener resultados positivos se podría estandarizar un protocolo de antibioticoterapia profiláctica efectiva en la cirugía del colon sin preparación mecánica.

Si se consigue demostrar que la profilaxis por vía oral sin preparación mecánica del colon es igualmente eficaz, sería posible abandonar esta práctica que no se incluye

como ítem en los protocolos de rehabilitación multimodal dado que está demostrado que van en contra de la pronta recuperación fisiológica del paciente en el postoperatorio.

Si, por el contrario, este estudio revela que la profilaxis por vía oral no aporta beneficios significativos o incluso es deletérea para la prevención de complicaciones, las conclusiones extraídas en tal caso posibilitarían evitar administrar esta dosis extra de antibiótico con un nivel alto de evidencia, pudiéndose evitar posibles complicaciones como efectos adversos de la medicación oral.

9. Consideraciones éticas

Acorde con la ley 29/2006 este ensayo clínico debe ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica independiente de los promotores e investigadores de este estudio para verificar que cumple con la legislación española y de la Unión Europea en materia de investigación clínica con humanos.

Este ensayo clínico debe cumplir con los principios éticos de protección del sujeto a estudio de acuerdo con la declaración de Helsinki y la legislación española vigente sobre ensayos clínicos con medicamentos (Real Decreto 223/2004).

Con el fin de proteger la confidencialidad del paciente y salvaguardar los datos clínicos del paciente este estudio debe cumplir con la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. La identidad del paciente quedará preservada y no se empleará ningún dato que pueda identificarle en los documentos del estudio en posibles publicaciones, sino que se le asignará un código identificativo de estudio. Estos códigos relacionan al sujeto según su número de historia clínica y/o nombre con un código específico. Solo el investigador podrá tener acceso a él. Se realizará en un listado aparte y será el investigador el encargado de custodiarlo.

Cumpliendo con la ley 41/2004 de regulación de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica se exige la signatura del consentimiento informado, posterior a la lectura y comprensión de la hoja de información al paciente para poder participar en este estudio. Así mismo, se informa al paciente que tiene derecho a no participar o a revocar su consentimiento en cualquier momento sin que eso repercuta en la atención médica recibida.

Este estudio no se iniciará hasta no tener la aceptación por parte del Comité Ético.

10. Bibliografía

- ¹ Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32
- ² Vegas AA, Jodra VM, Garcia ML. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur J Epidemiol*. 1993;9:504–510.
- ³ Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:250–278.
- ⁴ Pedroso-Fernandez Y, Aguirre-Jaime A, Ramos MJ, Hernández M, Cuervo M, Bravo A et al. Prediction of surgical site infection after colorectal surgery. *Am J Infect Control*. 2016 Apr 1;44(4):450-4
- ⁵ Lee DS, Ryu JA, Chung CR, Yang J, Jeon K, Suh GY, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients with anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:497-504.
- ⁶ Bartlett JG, Condon RE, Gorbach SI, et al. Veterans Administration cooperative study on bowel preparation for elective colorectal operations: Impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures, and bacteriology of septic complications. *Ann Surg* 1978;188:240-254.
- ⁷ Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: A randomized study and metaanalysis sends a message from the 1990s. *Can J Surg* 2002; 45:173–180.
- ⁸ Goldring J, McNaught W, Scott A, Gillespie G. Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery: A controlled trial. *Lancet* 1975;2:997–1000.
- ⁹ Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Gorbach SL, Nichols RL, Ochi S. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of a prospective, randomized, double-blind clinical study.
- ¹⁰ Zelhart MD, Hauch AT, Slakey DP, Nichols RL. Preoperative antibiotic colon preparation: have we had the answer all along?. *J Am Coll Surg* 2014;219(5):1070-1077.
- ¹¹ Cohn I. Neomycin-nystatin for preoperative preparation of the colon. *Am Surg* 1956;22:301-307.
- ¹² Nichols RL, Gorbach SL, Condon RE. Alteration of intestinal microflora following preoperative mechanical preparation of the colon. *Dis Colon Rectum* 1971;14:123-127.
- ¹³ Nichols RL, Condon RE, Bentley DW, Gorbach SL. Ileal microflora in surgical patients. *J Urol* 1971;105:351-353.

-
- ¹⁴ Nichols RL, Broido P, Condon RE, Gorbach SL, Nyhus LM. Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann Surg* 1973;178:453-462.
- ¹⁵ Nichols RL, Condon RE, Gorbach SL, Nyhus LM. Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. *Ann Surg* 1972;176:227-232.
- ¹⁶ Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg* 2002;45:173e180.
- ¹⁷ Societat Catalana de Cirurgia. Recomanacions per a la prevenció de la infecció postoperatoria en la cirurgia colo-rectal electiva. Vigilància de les infeccions nosocomials als hospitals de Catalunya. 2016.
- ¹⁸ Itani KM, Wilson SE, Awad SS, et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006;355:2640-2651.
- ¹⁹ Kiran RP, Murray A, Chiuza C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg* 2015;262:416-425.
- ²⁰ Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37:259–284.
- ²¹ Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jorgensen P (2003) Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001544.
- ²² Bellows CF, Mills KT, Kelly TN, Gagliardi G (2011) Combination of oral non-absorbable and intravenous antibiotics versus intravenous antibiotics alone in the prevention of surgical site infections after colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tech Coloprocto* 2011;15:385-395 doi:10.1007/s10151-011-0714-4.
- ²³ Scarborough JE, Mantyh CR, Zhifei S, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection. *Ann Surg* 2015;262:331-337.

Anexos

| | |
|--|----------|
| Hoja 1: Hoja de información al paciente | página 1 |
| Hoja 2: Consentimiento informado | página 5 |
| Hoja 3: Hoja de recogida de datos | página 6 |

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del ensayo

Evaluación de la eficacia de la profilaxis antibiótica por vía oral más intravenosa versus antibioticoterapia intravenosa en la cirugía del cáncer de colon sin preparación mecánica del colon.

1. Introducción general

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar.

En el caso de este ensayo clínico los medicamentos administrados ya han sido testados en humanos, de hecho son ampliamente comercializados, ya que el objetivo de este ensayo no es determinar si los fármacos son seguros o no, sino determinar su efecto en la prevención de infecciones derivadas de la cirugía del colon, con lo cual queda garantizado que estos medicamentos no son perjudiciales para la salud.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente que regula la realización de ensayos clínicos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información suficiente para que pueda evaluar y decidir si quiere o no participar en este ensayo. Para ello es imprescindible que lea esta hoja informativa con atención. El facultativo/a que lo atiende comentará con usted el contenido de esta hoja y le aclarará cualquier duda que le pueda surgir. Además, se le proporcionará una copia de este documento por si desea comentar su contenido con otras personas de su confianza antes de firmar el consentimiento informado. Si usted decide dar su consentimiento se le entregará una copia de éste firmada por usted y por el investigador/a.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar, así como retirar su consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni la calidad de atención recibida, y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

2. Descripción general del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica por vía oral e intravenosa, sin preparación mecánica del colon, en la prevención de complicaciones derivadas de la cirugía de cáncer de colon. Además, secundariamente se evaluarán los efectos secundarios del tratamiento antibiótico oral, la tolerancia de éste, así como el tiempo requerido de hospitalización.

Una vez usted haya aceptado participar en este estudio será asignado a uno de los dos grupos: el grupo que recibe doble profilaxis antibiótica (oral e intravenosa) o el grupo que solo recibe profilaxis intravenosa. La asignación será aleatorizada.

La fase experimental comenzará el día anterior a la cirugía con la administración por vía oral de metronidazol 1g y neomicina 1g por vía oral si se le ha incluido en el grupo que recibe profilaxis oral e intravenosa.

Todos los participantes en este estudio recibirán metronidazol 15mg/kg y cefuroxima 1,5g por vía intravenosa una hora antes de la intervención quirúrgica.

Los pacientes incluidos en este estudio serán controlados durante el primer mes postoperatorio. Los controles se efectuarán diariamente durante el ingreso hospitalario. Posteriormente serán evaluados en el día 15 post-intervención, y finalmente el día 30 post-intervención mediante una visita médica en Consultas Externas y siempre que usted requiera visita por un signo de alarma.

Los parámetros recogidos durante el ingreso y el mes postoperatorio constarán de todas aquellas variables que puedan sugerir infección postoperatoria.

Los controles médicos constarán:

- Durante el ingreso: anamnesis y exploración diaria en busca de signos de infección del sitio quirúrgico (superficial, profunda u órgano-cavitaria): constantes vitales (temperatura, frecuencia cardíaca y tensión arterial), aspecto de la herida quirúrgica y exploración física.

Analítica rutinaria a los días 2 y 4 postoperatorios.

Exploraciones complementarias necesarias para el diagnóstico de infección del sitio quirúrgico (ISQ): TAC o ecografía en caso de sospecha de ISQ.

Realización de cultivos microbiológicos de todas las muestras recogidas en caso de ISQ o a distancia.

- Desde el alta hasta el día 30 post-intervención: se realizarán las mismas exploraciones el día 15 y 30, y si el paciente solicita visita médica por cualquier motivo sospechoso de infección.

3. Posibles riesgos derivados de la participación en el estudio

Los principales riesgos de participar en el estudio están en relación con el efecto farmacológico y posibles efectos adversos de los fármacos administrados. Estas complicaciones no son distintas a las que podrían ocurrir con la pauta de profilaxis y la técnica quirúrgica clásica.

Su participación en este estudio no implica que varíen los tratamientos habituales estandarizados que recibiría si no participara en este estudio, salvo la administración de antibiótico oral, en caso que usted sea incluido en este grupo.

Todos los fármacos son considerados seguros para la administración en humanos y están ampliamente comercializados. Al no haber ningún grupo que no reciba profilaxis antibiótica no hay un riesgo mayor de presentar infecciones del sitio quirúrgico (infección de la herida, infecciones profundas o que afecten a cavidades u órganos).

Pueden presentarse efectos indeseados o complicaciones derivadas de la cirugía de colon ya expuestas en el consentimiento informado propio de la cirugía.

Los medicamentos que usted va a tomar antes de la intervención quirúrgica son antibióticos. Estos medicamentos pueden producirle algunos efectos secundarios como los siguientes: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea o dolor abdominal. También hay otros efectos secundarios mucho menos frecuentes como: alergia y shock anafiláctico, vértigo, convulsiones, trastornos de la visión, erupciones cutáneas o daño hepático.

Si usted experimenta alguno de los síntomas descritos o algún otro, serán valorados por los facultativos y el equipo de enfermería en el momento de su aparición.

4. Beneficios derivados de la participación en el estudio

Este estudio no tiene ningún tipo de remuneración económica.

No obstante, su participación en este estudio puede proporcionar conocimiento científico, que supondría un avance a nivel médico y social, y que podría comportar cambios en la terapéutica a seguir ante pacientes con las mismas características que usted que puedan verse en su misma situación de cara al futuro.

5. ¿Cómo se protegen sus derechos?

Este estudio se realiza de acuerdo con la legislación española vigente. Así pues, de acuerdo con la normativa española sobre ensayos clínicos con medicamentos (Real Decreto 223/2004).

6. ¿Cómo se protege su confidencialidad?

Todos los datos personales así como los resultados médicos obtenidos durante su participación en el estudio están sometidos a una estricta confidencialidad.

La firma del consentimiento informado conlleva su aceptación de que el historial clínico sea revisado por el promotor de este ensayo con el fin de realizar diferentes procedimientos del estudio y garantizar que el estudio se está realizando de manera adecuada.

Sus datos serán tratados y procesados de forma anónima de acuerdo con las directrices de la Unión Europea y la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Su identidad quedará preservada y no se empleará ningún dato que pueda identificarle en los documentos del estudio en posibles publicaciones, sino que se le asignará un código identificativo de estudio. Estos códigos relacionan al sujeto según su número de historia clínica y/o nombre con un código específico. Solo el investigador podrá tener acceso a él. Se realizará en un listado aparte y será el investigador el encargado de custodiarlo.

7. Contacto

Es importante que tenga en cuenta que puede ponerse en contacto con un miembro del equipo investigador en cualquier momento para resolver cualquier duda o ante la presencia de cualquier alteración que pueda aparecer.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....
..... (Nombre y apellidos) He leído la hoja de información y he tenido tiempo suficiente para considerar mi decisión. Me han dado la oportunidad de formular preguntas y todas ellas se han respondido satisfactoriamente.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información. He recibido una copia de este documento.

Firma del participante y fecha

Firma del investigador y fecha

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Código del ensayo: _____

Nombre del investigador: _____

1. Datos del paciente

Iniciales del paciente: _____

Código encriptado del paciente: _____

Rama en la que ha sido asignado: ☐ AB oral+IV ☐ AB IV

Edad: _____

Sexo: ☐ Hombre ☐ Mujer

Peso (kg): _____

Talla (cm): _____

IMC (kg/m²): _____

Fecha de ingreso (DD/MM/AAAA): _____

Fecha de alta: _____

Estancia hospitalaria (días): _____

Estancia postoperatoria (días): _____

2. Antecedentes

Índice de comorbilidad de Charlson: _____

| Puntos | Enfermedad |
|--------|---|
| 1 | Infarto de miocardio / Insuficiencia cardíaca Enfermedad vascular periférica Demencia Enfermedad pulmonar crónica Úlcera gastrointestinal Diabetes mellitus leve o moderada Accidente cerebrovascular Enfermedad del tejido conjuntivo Enfermedad hepática leve |
| 2 | Hemiplegia o paraplegia Insuficiencia renal moderada o severa Diabetes mellitus con lesión orgánica Tumor maligno |
| 3 | Enfermedad epática moderada o severa |
| 4 | Metástasis Sida |

3. Analítica previa a la cirugía

Hemoglobina (g/dl): _____

Glucemia (mg/dl): _____

Albúmina (g/dl): _____

Proteínas totales (g/dl): _____

4. Cirugía

Fecha de la intervención: _____

Duración de la intervención: _____

Abordaje quirúrgico: ☐ Laparotomía ☐ Laparoscopia

Profilaxis antibiótica IV:

- ☐ cefuroxima + metronidazol
- ☐ gentamicina + metronidazol (alérgicos a betalactámicos)

Temperatura intraoperatoria: _____

Contaminación de la cirugía:

- ☐ limpia
- ☐ semicontaminada
- ☐ contaminada
- ☐ sucia

Transfusión de sangre: ☐ sí ☐ no

Localización del tumor:

- ☐ colon ascendente
- ☐ colon transverso
- ☐ ángulo esplénico
- ☐ colon descendente
- ☐ sigma

Tipo de cirugía:

- ☐ hemicolectomía derecha
- ☐ hemicolectomía derecha ampliada
- ☐ hemicolectomía izquierda
- ☐ sigmoidectomía
- ☐ colectomía subtotal

Tipo de anastomosis:

- ☐ manual/mecánica
- ☐ laterolateral
- ☐ terminolateral
- ☐ terminoterminal

Estadio TNM: _____

5. Reacciones adversas a los antibióticos

Hipersensibilidad o alergia: ☐ sí ☐ no

Intolerancia gastrointestinal: ☐ sí ☐ no

Otras: _____

6. Infecciones a distancia

Infección del catéter: ☐ sí ☐ no Microorganismo: _____

Neumonía: ☐ sí ☐ no Microorganismo: _____

ITU: ☐ sí ☐ no Microorganismo: _____

Otras: _____

7. Reingreso

Reingreso: ☐ sí ☐ no

Fecha: _____

Duración (días): _____

Causa: _____

Complicaciones (rellenar 1 hoja por cada complicación)Infección: ☐ sí ☐ no

Fecha de la complicación: _____

Aparición: ☐ Durante ingreso ☐ 15 días ☐ 30 días ☐ espontánea

Tipo de infección:

- ☐ Superficial
☐ Profunda
☐ Órganocavitaria

Cultivo:

- ☐ Positivo - microorganismo: _____
☐ Negativo
☐ No realizado

Manejo de la complicación:

- ☐ Conservador (AB)
☐ Drenaje
☐ Reintervención

Clínica de debut:

- ☐ Fiebre >38°C
☐ Dolor abdominal
☐ Supuración de la herida
☐ Sin clínica

Técnica de imagen requerida:

- ☐ Ninguna
☐ TAC
☐ ECO

Escala de Clavien-Dindo: _____

| Grado | Definición |
|--------|--|
| I | Desviación del postoperatorio normal, que no requiere tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas <i>Permite los siguientes fármacos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.</i> |
| II | Requiere tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en el grado I |
| III | Complicación que requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica |
| - IIIa | No requiere anestesia general |
| - IIIb | Sí requiere anestesia general |
| IV | Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere cuidados intensivos |
| - IVa | Disfunción de un órgano |
| - IVb | Fallo multiorgánico |
| V | Muerte del paciente |