REDE GALEGA DE COMITÉS DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

• **Título do estudo**	**Estudio observacional prospectivo multicéntrico a nivel nacional sobre el uso de la neuromodulación de nervio tibial para el tratamiento de la incontinencia fecal**
• **Código do protocolo**	TibialAECP
• **Nº de EUDRA-CT** (en caso de ensaios clínicos con medicamentos)	
• **Identificación do promotor** (se procede)	Asociación Española de Coloproctología
• **Identificación do investigador principal e colaboradores**	Investigador Principal: Oscar Cano Valderrama Investigadores Colaboradores: Carlos Cerdán, Juan Ocaña, Nuria Ortega, Tamara Fernández, Luis Sánchez, Francisco Javier Medina, Alejandra de Andrés Gómez, Elena Viejo, Blanca Montcusi
• **Datos de contacto**	oscar.cano.valderrama@sergas.es

http://acis.sergas.es >> Investigación >> Rede de comités de ética da investigación

Formulario deseñado para cubrir con Adobe® Acrobat® ou Reader

Antecedentes e xustificación do proxecto
As referencias bibliográficas deben incluirse no apartado Bibliografía

La incontinencia fecal (IF) es una patología frecuente que podría afectar hasta a un 7% de los adultos no institucionalizados, con una afectación muy significativa de la calidad de vida de los pacientes que sufren esta entidad[1].

Existen diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de la IF que van desde las medias conservadoras basadas en la modificación de la consistencia de las heces y la rehabilitación con o sin biofeedback hasta tratamientos quirúrgicos como la esfinteroplastia o el esfínter anal artificial[2,3].

Uno de los tratamientos más utilizados para el tratamiento de la IF es la neuromodulación del nervio tibial posterior (NMTP). La NMTP se basa en estimular de manera eléctrica el nervio tibial posterior en sesiones de 30 minutos. El mecanismo de acción de este tratamiento no es bien conocido, pero podría estar relacionado con una estimulación retrógrada de las raíces sacras que controlan la función muscular y visceral del suelo de la pelvis. Sin embargo, los resultados de este tratamiento no han sido adecuadamente estudiados hasta este momento. En un ensayo clínico realizado en Reino Unido por Knowles et al, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes sometidos a NMTP y los que fueron aleatorizados al grupo control. Sin embargo, se evidenció un aumento del 7% en el porcentaje de pacientes que tenían una disminución mayor del 50% en el número de episodios de incontinencia fecal. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, es razonable preguntarse qué hubiera pasado si el número de pacientes incluidos en el trabajo hubiera sido mayor[4]. En un reciente metanálisis realizado por Jin et al. se observó que sólo hay publicados hasta la fecha 5 ensayos clínicos y 18 estudios de cohortes sobre el uso de esta técnica. Al analizar las características de estos estudios se ve que el seguimiento suele ser corto y el número de pacientes incluidos muy limitado (casi siempre menos de 100 pacientes)[5].

Pese a que los resultados de la NMTP para el tratamiento de la IF no han sido definitivamente establecidos, sigue siendo un tratamiento útil para estos pacientes. Por ejemplo, en las recientes guías publicadas por la Asociación Española de Coloproctología se recomienda la NMTP en pacientes con incontinencia fecal poco severa o como terapia puente a la utilización de la neuromodulación de raíces sacras[6]. Por ello, es necesario la publicación de nuevos estudios que analicen un gran número de pacientes y con un seguimiento prolongado para conocer con más claridad la utilidad real de este tratamiento en los pacientes con IF.

El mejor conocimiento de los resultados de la NMTP y de los factores relacionados con su éxito, permitiría además seleccionar mejor a los pacientes que no son candidatos a este tratamiento y que por lo tanto deben ser remitidos directamente a tratamientos más invasivos, como por ejemplo la neuromodulación de raíces sacras. La neuromodulación de raíces sacras, que es un procedimiento en el que se coloca un electrodo que estimula de manera permanente las raíces sacras que controlan la inervación del suelo de la pelvis, es otro de los tratamientos recomendados para el tratamiento de la IF[6]. Sin embargo, es un tratamiento más invasivo y caro que la NMTP por lo que muchos grupos realizan primero NMTP y sólo indican la neuromodulación de raíces sacras en aquellos enfermos que no mejoran con la NMTP o que recaen tras una mejoría temporal. Este esquema de tratamiento hace que el paciente tarde mucho tiempo en ser tratado de manera definitiva por lo que sería interesante que un estudio pudiera definir exactamente qué pacientes van a mejorar de la IF con mayor probabilidad con el tratamiento con NMTP para derivar al resto de pacientes directamente a neuromodulación de raíces sacras.

Bibliografía

1.-Bharucha A, Knowles CH, Mack I, et al. Fecal incontinence in adults. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8:53. doi: 10.1038/s41572-022-00381-7.

2.- Assmann SL et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence-A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. United European Gastroenterol J. 2022; 10(3):251-286. doi: 10.1002/ueg2.12213.

3.- Saldana Ruiz N, et al. Fecal incontinence - Challenges and solutions. World J Gastroenterol. 2017; 23(1):11-24. Doi: 10.3748/wjg.v23.i1.11

4.- Knowles CH et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus sham electrical stimulation for the treatment of faecal incontinence in adults (CONFIDeNT): a double-blind, multicentre, pragmatic, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet. 2015;386:1640-8. DOI 10.1016/S0140-6736(15)60314-2

5.- Jin et al. Tibial nerve electrical stimulation for fecal incontinence: a systematic review and meta-analysis. Updates Surg. 2023; 75(5):1059-1070. doi: 10.1007/s13304-022-01444-w.

6.- Cerdán Miguel J et al. Clinical practice guidelines for diagnostic and therapeutic management of faecal incontinence: Baiona consensus from the Spanish Association of Coloproctology. Cir Esp. 2024; Online ahead of print. doi: 10.1016/j.cireng.2023.07.008. Online ahead of print.

Hipótese (opcional)

Obxectivo principal / xeral

- Analizar la efectividad, disminución en al menos un 50% en los episodios semanales de IF, de la NMTP en el tratamiento de la incontinencia fecal.

Obxectivos secundarios / específicos

- Determinar los factores relacionados con un resultado favorable de la NMTP.
- Estudiar que pacientes no serían subsidiarios de tratamiento con NMTP y podrían ser candidatos a otros tratamientos ante la baja probabilidad de que el tratamiento sea efectivo.
- Analizar la variación en la calidad de vida, medida mediante el cuestionario FIQL, en los pacientes sometidos a NMTP.

Material e métodos

Debe incluir: 1.- Definición do deseño do estudio (transversal, cohortes, casos e controis, ensaio clínico…). 2.- Ámbito de estudo. 3.- Selección e retirada de participantes: Criterios de inclusión e de exclusión, Fracaso terapeútico (se procede) e Criterios de retirada (se procede). 4.- Captación e recrutamento dos participantes. 5.- Tamaño da mostra. 6.- Periodo de estudo. 7.- Procedemento de aleatorización (se procede). 8.- Medicións e intervencións (variables principais e secundarias). 9.- Descripción da intervención (incluir un calendario de visitas e procedementos a realizar nas mesmas, se procede). 10.- Identificación da medicación (se procede) e tratamento concomitante (se procede). 11.- Cronograma e data prevista de finalización do estudo. Distribución das tarefas entre os membros do equipo investigador. 12.- Evaluación da resposta.

Se propone la realización de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico a nivel nacional.

Los centros que ya han confirmado su participación (y sus investigadores responsables asociados) son los siguientes: Hospital Universitario Josep Trueta (Nuria Ortega Torrecilla), Javier Medina Fernández (Hospital Universitario Reina Sofía), Hospital del Mar (Blanca Montcusi Ventura), Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (Alejandra de Andrés Gómez), Hospital Universitario de la Princesa (Carlos Cerdán Santacruz), Hospital Universitario Infanta Leonor (Elena Viejo Martínez), Hospital Universitario Ramón y Cajal (Juan Ocaña Jiménez), Hospital General Universitario de Elche (Luis Sánchez Guillén) y Hospital Galdakao Usánsolo (Tamara Fernández Miguel).

Se incluirán en el estudio los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no los de exclusión en todos los centros que decidan adherirse al estudio desde junio de 2024 hasta completar el reclutamiento. No se excluirán a los pacientes por haber recibidos tratamientos previos de IF ni se exigirá que hayan seguido un tratamiento específico previo antes de la NMTP. Así mismo, los pacientes podrán tomar la medicación que se considere necesaria para tratar su IF (suplementos de fibra, loperamida…)

El tiempo mínimo de seguimiento tras el inicio del tratamiento de NMTP será de un año. Los pacientes serán seguidos y tratados según los protocolos habituales de los centros tratantes, dado que se trata de un estudio de la práctica clínica habitual, incluyendo una valoración al finalizar el año tras el inicio de la NMTP.

Los datos serán recogidos en la plataforma RedCap de manera pseudonimizada,

La invitación a la participación en el estudio se realizará de manera directa a través del correo electrónico de todos los miembros del GJ-AECP, el cual fue facilitado al entrar a formar parte del mismo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes sometidos a tratamiento de NMTP percutánea para el tratamiento de la IF, independientemente de qué servicio realice este procedimiento.
- Pacientes que acepten ser incluidos en el estudio y firmen el consentimiento informado específico.
- Pacientes sin tratamiento previo de NMTP.
- Pacientes con al menos dos episodios de incontinencia fecal a la semana (bien sea con heces líquidas o sólidas)

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que la NMTP se realizó de manera transcutánea.

- Pacientes en los que se realicen menos de 10 sesiones de NMTP.

- Pacientes en los que se realizó una NMTP por una causa distinta a la IF (por ejemplo, incontinencia urinaria, síndrome de resección anterior de recto...)

Definiciones:

Incontinencia fecal: pérdida de control voluntario sobre la expulsión de gases, heces líquidas o heces sólidas durante al menos 3 meses y cuyo inicio sea al menos en los 6 meses previos a la valoración.

Curación de la IF: mejoría en al menos un 50% en los episodios semanales de IF.

Recidiva de la IF: cualquier paciente que se curó de la IF y vuelve a presentar de nuevo la IF.

Urgencia defecatoria: incapacidad para diferir la defecación al menos 5 minutos desde la primera sensación del deseo defecatorio.

Variables recogidas:

- Código de centro: cada centro participante recibirá un código exclusivo que será la primera variable de la base de datos para así poder identificar la participación de cada centro en el estudio.

- Código de paciente: cada paciente incluido en cada centro recibirá un código numérico consecutivo para identificar la participación de cada centro en el estudio.

- Variables demográficas: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC).

- Antecedentes clínicos obstétricos y/o de cirugía proctológica: presencia o no de gestaciones previas y partos a término, así como la vía, o factores de riesgo previos de IF. Historia de cirugías proctológicas previas y de enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn), tanto en hombres como mujeres.

- Comorbilidades de los pacientes: diabetes, tabaquismo, obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn).

- Tiempo de evolución de los síntomas.

- Severidad de la IF: episodios semanales de incontinencia, episodios semanales de urgencia defecatoria, escala de incontinencia de la Cleveland Clinic, escala de incontinencia de St. Marks, escala IFQL.

- Tratamientos previos de la IF.

- Pruebas complementarias: ecografía anal, defecto del esfínter anal interno, defecto del esfínter anal externo, manometría anal, presión de reposo, presión de máxima contracción voluntaria.

- Datos del tratamiento: número de sesiones totales, número de sesiones en la primera fase, número de sesiones en la segunda fase, periodicidad de las sesiones en la primera fase, periodicidad de las sesiones en la

segunda fase.

- Primera evaluación tras el tratamiento: fecha, episodios semanales de incontinencia, episodios semanales de urgencia defecatoria, escala de incontinencia de la Cleveland Clinic, escala de incontinencia de St. Marks, calidad de vida medida mediante la escala IFQL.

- Evaluación al año de iniciada la NMTP: fecha de evaluación, episodios semanales de incontinencia, episodios semanales de urgencia defecatoria, escala de incontinencia de la Cleveland Clinic, escala de incontinencia de St. Marks y calidad de vida mediante la escala IFQL. Recidiva de la incontinencia y tiempo a la recidiva. Tratamiento de la recidiva (nada, repetición de NMTP, esfinteroplastia, neuromodulación de raíces sacras).

Metodoloxía estatística: Xustificación do tamaño da mostra e análise estatístico

1.- Debe xustificarse estadísticamente o cálculo do tamaño da mostra se o obxectivo do estudo é facer unha inferencia estatística a partir dos valores observados na mostra: estudo para a estimación de parámetros poboacionais, para o que se debe ter unha idea da magnitude a estimar, o grado de precisión e o erro aceptable (nivel de confianza ou seguridade); ou ben comparar se as medias ou as proporcións das mostras son diferentes -ou o coeficiente de correlación entre dúas variables é distinto de cero- (estudo para contraste de hipóteses), para o que se debe especificar a magnitude da diferenza -ou da correlación- a detectar con interese clínico, a seguridade e o poder estatístico do estudo. Cando se dispón dun tamaño de mostra fixo, se debe avaliar o risco estatístico asociado (erro ou potencia). O cálculo do tamaño da mostra se debe axustar ás posibles pérdidas de participantes.
2.- A análise estatística das variables debe estar descrita con claridade, explicando o procedemento de análise previsto para a consecución de cada un dos obxectivos do estudo.

T*Cálculo del tamaño muestral.*

Dado que el objetivo principal del estudio es cuantificar el porcentaje de pacientes que se curan (disminuyen sus episodios de incontinencia fecal semanal en más de un 50%) tras la administración de NMTP, se utiliza este parámetro para el cálculo del tamaño muestral.

Una muestra aleatoria de **323** individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 30%. El porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que será del 5%, con lo que el tamaño final definitivo será de 340 enfermos.

Teniendo en cuenta que el grupo joven de la AECP lo componen unos 120 miembros, asumiendo una tasa de participación del 50% y que cada investigador pueda incluir al menos 6 pacientes a lo largo de un año, se incluirían al menos 360 pacientes que serían suficientes para analizar la tasa de curación de la IF.

Método estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas. Las variables categóricas se presentarán como porcentajes y frecuencias. Se evaluará la distribución de las variables continuas mediante el estadístico de Shapiro-Wilk y se describirán como media y desviación estándar si siguen una distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (RIQ) en caso contrario.

La asociación entre las variables recogidas y las variables objetivo del estudio se realizará mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher, según corresponda, en el caso de variables categóricas y, para variables continuas, mediante la prueba T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney, respectivamente, según su distribución se ajuste o no a la normal.

GESTIÓN Y MANEJO DE DATOS

Las hojas de datos quedarán bajo custodia de los investigadores y deberán ser archivadas en el hospital por si es necesario su revisión o auditoría en algún momento.

Seguridade e efectos adversos (se procede)

EVALUACIÓN DE RIESGOS-BENEFICIOS
Los participantes no recibirán ningún beneficio directo personal de la participación del estudio. Aunque los resultados si podrán proporcionar beneficio en el ámbito científico y en la evolución e investigación sobre el manejo de los pacientes quirúrgicos.
No existen riesgos ya que se trata de un estudio en el que se realizará recogida de datos sin ninguna intervención diferente sobre el paciente.

Insertar unha imaxe co cronograma (opcional)

Aspectos éticos e legais

Debe incluir: 1.- Declaración de cumprimento da normativa aplicable: O investigador debe manifestar o seu compromiso de adhesión ós convenios éticos e ás normas de boa práctica clínica, á normativa actual sobre investigación, protección de datos e acceso á historia clínica, e á confidencialidade da información dos participantes no estudo (manexo anonimizado vs seudonimizado de datos e/ou mostras biolóxicas). 2.-Documentación anexa ó formulario (Ver apartado ANEXOS): Solicitude de consentimento informado, Caderno de recollida de datos e Póliza de seguro (ou xustificación da súa ausencia).

Normativa e convenios aplicables según o ámbito de investigación: 1.- En todos os casos: Lei 14/2007, Declaración de Helsinki e Convenio de Oviedo. 1.1.- Protección de datos: Lei Orgánica 3/2018 (LOPD e GDD), RD 1720/2007 e Regulamento (UE) 2016/679. 1.2.- Regulación do acceso á historia clínica e consentimento informado: Lei 3/2001, Lei 3/2005, Lei 41/2002, Decreto 29/2009 (Galicia), Decreto 164/2013 (Galicia) e Instrucción 6/2007 (Galicia). 2.- Investigación experimental con medicamentos: RD 1090/2015 e Normas de Boa Práctica Clínica. 3.- Investigación observacional con medicamentos: Orden SAS/3470/2009. 4.- Regulación da investigación con mostras biolóxicas: Lei 14/2007 e RD 1716/2011. 5.- Regulación da investigación con productos sanitarios: RD 1591/2009 e RD 1616/2009.

Consideraciones generales

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Fortaleza, Brasil; Octubre de 2013) así como la legislación vigente en España de acuerdo con el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, y a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a la actual Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, adoptando el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de sus datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos), así como de la Directiva (UE) 2016/680 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por parte de las autoridades competentes para fines de prevención, investigación, detección o enjuiciamiento de infracciones penales o de ejecución de sanciones penales, y a la libre circulación de dichos datos y por la que se deroga la Decisión Marco 2008/977/JAI del Consejo.

Confidencialidad de los datos

Aquellos casos en que se realice una utilización de los datos de forma retrospectiva no requieren la recogida de consentimiento informado por parte de los pacientes, cuya identidad será?? tratada de forma seudonimizada.

Los pacientes serán informados antes de su inclusión en el estudio de la finalidad del mismo y de su desarrollo. Si aceptan participar en el mismo, firmarán un consentimiento informado específico (Anexo I). Se explicará también al pacientes que se trata de un estudio voluntario, que no obtendrá ningún beneficio ni compensación económica por el mismo, se explicarán las pautas de confidencialidad, se facilitará una forma de contactar con el equipo investigador y se aclararán dudas.

Los datos obtenidos se protegerán mediante la asignación a cada historia clínica de un número de registro que quedaría guardado en un fichero al que nadie ajeno al estudio o a su evaluación tendrá acceso, de modo que el tratamiento posterior de la información recogida en la hoja de datos se realiza de forma seudonimizada y se mantendrá en todo momento la confidencialidad.

Al concluirse el período de la recogida de información, los documentos que cruzan los datos de identificación de los pacientes con el código asignado serán destruidos. Cualquiera de los datos con los que se vaya a trabajar no se utilizarán nunca con un fin distinto al del objetivo del estudio.

Compromiso de publicación dos resultados

Los resultados se publicarán en Cirugía Española u otra revista de mayor factor de impacto. Los autores principales del trabajo serán los 3 miembros del equipo investigador que dirigen el estudio. El resto de puestos serán ocupados por los investigadores que más pacientes incluyan en el estudio. El resto de los participantes en el proyecto se incluirán como autoría conjunta bajo el nombre "Grupo de investigación de NMTP de la AECP". Se gestionará con la revista elegida para que todos los autores, incluidos los miembros del grupo colabrador, sean citables en PubMed.

Memoria económica/ Fonte de financiamento (se procede)

El estudio no precisa de ninguna financiación específica que pudiera sesgar o retrasar sus resultados.