

Recomendaciones en el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Crohn fistulosa perianal

J. L. Mendoza, C. Taxonera, R. Lana¹, C. Alba, J. García-Paredes y M. Díaz-Rubio

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo. ¹Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento de la enfermedad fistulosa perianal (EFPA) en la enfermedad de Crohn (EC) debe de ser individualizado y combinar procedimientos médicos y quirúrgicos. Los aspectos clave para un adecuado manejo de la EFPA son determinar la existencia o no de afectación rectal, las características anatómicas y tipo de fistulas, y descartar la existencia de abscesos perianales. Para lograrlo es necesaria una aproximación diagnóstica que incluya inspección y tacto rectal, endoscopia y exploración bajo anestesia combinado con resonancia magnética pélvica o ecografía anal.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Enfermedad perianal. Tratamiento. Diagnóstico.

Abreviaturas: enfermedad fistulosa perianal (EFPA); Enfermedad de Crohn (EC); azatioprina (AZA); 6-mercaptopurina (6-MP); metotrexate (MTX); mg (miligramos); kg (kilogramo); OR (odds ratio); IC (intervalo de confianza); anticuerpos antiinfluximab (HACA); exploración bajo anestesia (EBA); ecografía anal (ECO); resonancia magnética (RM).

INTRODUCCIÓN

La incidencia acumulada de enfermedad fistulosa perianal activa (EFPA) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) varía entre el 14 y el 38% en función de los diferentes centros (1,2), por lo que supone un importante problema de morbilidad en la EC.

Tradicionalmente el tratamiento médico de la EFPA consistía en usar antibióticos durante largos periodos de tiempo con poco éxito lo que obligaba en la mayoría de las ocasiones a recurrir a la cirugía. Entre el 25 y el 40% de los pacientes con EFPA precisaban realizar proctectomía a lo largo de la evolución de su enfermedad (3). Durante los últimos años se ha producido un importante cambio en el tratamiento de la EFPA con la incorporación de nuevos fármacos como los inmunosupresores (azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexate (MTX) y ciclosporina) y más recientemente el infliximab,

que se combinan con tratamientos quirúrgicos locales (drenaje de abscesos y colocación de seton) con la intención de preservar la función recto-anal (4). Además hemos asistido a avances en el diagnóstico de la EFPA, donde han quedado obsoletas técnicas diagnósticas con baja sensibilidad y especificidad como la fistulografía con bario y la tomografía axial computarizada (1) que han sido sustituidas por la resonancia magnética (RM) pélvica y la ecografía anal (ECO) (4). Por todos estos aspectos es importante conocer los nuevos avances que han mejorado de forma significativa el manejo de la EFPA.

DIAGNÓSTICO

El primer paso en el diagnóstico de la EFPA es la evaluación clínica mediante una adecuada exploración de la región anal, perianal y del periné para determinar la existencia de abscesos perianales y cuantificar el drenaje a través de los orificios fistulosos. Posteriormente se debe de realizar una rectoscopia para determinar la existencia de actividad inflamatoria macroscópica en el recto (Fig. 1). El estudio se puede completar con la exploración bajo anestesia (EBA), que realizada por cirujanos expertos se considera como la exploración diagnóstica más fiable, llegando a detectar y clasificar correctamente el 90% de las fistulas y abscesos perianales (1), además permite realizar tratamiento quirúrgico local en el mismo acto. Algunos estudios han demostrado que los hallazgos de la RM pélvica y la ECOA pueden cambiar el manejo quirúrgico en el 10-15% de las ocasiones (1), e incluso se ha descrito que la RM pélvica es superior a la EBA en predecir la aparición de síntomas y la necesidad de cirugía (5). La ECOA presenta una sensibilidad y especificidad muy parecida a la RM pélvica. Un estudio que comparó la EBA, la ECOA y la RM pélvica en pacientes con EC y EFPA demostró que los tres procedimientos presentaban una fiabilidad superior al 85% y que combinando dos de ellos se consigue un diagnóstico correcto en el 100% de las ocasiones (6).

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA DE LA ENFERMEDAD PERIANAL

La clasificación anatómica de la enfermedad perianal es fundamental para determinar el tratamiento. Las dos clasificaciones más utilizadas son la de Hughes-Cardiff (7) (Tabla I) que se basa en la presencia de tres alteraciones: úlceras, fístulas/abscesos y estenosis y además valora la existencia de patología local y de la actividad inflamatoria asociada y la de Parks (8). Esta última es la clasificación anatómica más precisa; utiliza el esfínter anal interno y externo como referencia para clasificar las fístulas (Fig. 2), *en simples* (superficiales, interesfínterianas y transesfínterianas bajas) y *complejas* (transesfínterianas altas, supraesfínterianas, extraesfínterianas, orificio interno por encima de la línea dentada y múltiples orificios externos) (Figs. 3 y 4).

Tabla I

| Clasificación básica de Hughes-Cardiff para la EFPA | | |
|---|---|---|
| Úlceración (U) | Fístula / absceso (F) | Estenosis |
| 0: Ausente | 0: Ausente | 0: Ausente |
| 1: Fisura superficial a) anterior b) lateral c) con pliegues cutáneos | 1: Baja/Superficial a) perianal b) anovulvar/anoescrotal c) interesfínteriana d) anovaginal | 1: Estenosis reversible a) espasmo canal anal b) membranosa/recto o distal c) espasmo y dolor con sepsis |
| 2: Úlcera cavitada a) canal anal b) recto inferior c) extensión de la piel | 2: Alta/compleja a) supraelevadora b) alta directa (anorrectal) c) alta compleja d) rectovaginal e) ileoperineal | 2: Estenosis irreversible a) estenosis anal b) estenosis extrarrectal |
| Clasificación subsidiaria de Hughes-Cardiff para la EFPA | | |
| A | P | D |
| Patología anal asociada | Enfermedad intestinal próxima | Actividad de las lesiones anales |
| 0: Ninguna | 0: Ausente | 0: Inactiva |
| 1: Hemorroides | 1: Enfermedad rectal contigua | 1: Activa |
| 2: Neoplasia | 2: Colon (excepto recto) | 2: No concluyente |
| 3: Otras | 3: Intestino delgado | |
| | 4: Estudio incompleto | |

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento de la EFPA en la EC se basa en los síntomas, la presencia o no de afectación rectal y la complejidad anatómica de las fístulas. La valoración de la sintomatología se realiza según escalas de actividad que incluyen el drenaje de heces a través de la fístula, el dolor, la restricción de la actividad sexual, el tipo de enfermedad perianal y el grado de induración (Tabla II). La EFPA en pacientes asintomáticos no va a requerir tratamiento, aunque la cicatrización espontánea es rara.

Tabla II. Índice de actividad de la enfermedad perianal

| |
|---|
| 1. Escapes a través de la fístula |
| 0: Ausente |
| 1: Mínimo, mucoso |
| 2: Moderado moco/pus |
| 3: Importante |
| 4: Incontinencia fecal |
| 2. Dolor/restricción de las actividades |
| 0: No |
| 1: No restricción, aunque malestar, no importante |
| 2: Algunas limitaciones; moderado malestar |
| 3: Importante restricción |
| 4: Incontinencia fecal |
| 3. Grado de induración |
| 0: No |
| 1: Mínima |
| 2: Moderada |
| 3: Manifiesta |
| 4: Fluctuación/absceso |
| 4. Restricción actividad sexual |
| 0: No |
| 1: Leve |
| 2: Moderada |
| 3: Importante |
| 4: Imposibilidad actividad sexual |
| 5. Tipo de enfermedad perianal |
| 0: Ausente/colgajos cutáneos |
| 1: Fisura anal o desgarros mucosos |
| 2: < 3 fístulas perianales |
| 3: ≥ 3 fístulas perianales |
| 4: Ulceración esfínter anal |

En los pacientes sintomáticos cuando existe afectación rectal debe asociarse tratamiento sistémico o tópico específico (9). Los corticoides sistémicos se pueden utilizar como tratamiento de la EC activa pero no están indicados como única opción en el tratamiento de la EFPA, debido a sus efectos sobre la cicatrización de los tejidos. Por el contrario, los corticoides tópicos (triamcinolona, metilprednisolona) pueden usarse en la enfermedad activa del recto distal o del canal anal. Otros glucocorticoides de acción tópica como la budesonida no se han evaluado en esta indicación (10). Lo mismo ocurre con los aminosalicilatos que son eficaces para el control de la EC en brote y mejoran la actividad rectal, fundamentalmente las formas tópicas (supositorios de 5-ASA).

Los *antibióticos* son útiles en el tratamiento de la EFPA, aunque sólo han sido valorados en estudios abiertos no controlados (nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D) (11). El primero que comenzó a emplearse fue el metronidazol, que a dosis entre 15-20 mg/kg/día entre 3 y 12 meses, consigue al menos en la mitad de los pacientes con EFPA una curación o mejoría sintomática en las primeras dos semanas de tratamiento, pero al suspenderlo la mayoría de las fístulas recidivan, por lo que

son necesarios otros tratamientos de mantenimiento (12). Se deben vigilar los efectos secundarios del metronidazol como el sabor metálico, las náuseas, la glositis, y la neuropatía periférica sensorial que obliga a suspender el tratamiento. Los mismos resultados se han conseguido con el ciprofloxacino a dosis de 15 mg/kg/día en monoterapia entre 3 y 12 meses; pero cuando se asocia a metronidazol pueden llegar a cerrar transitoriamente hasta un 65% de las fístulas (13). Los efectos secundarios más importantes del ciprofloxacino son el dolor de cabeza, las náuseas, la diarrea y el rash cutáneo. A pesar de que el uso de metronidazol y/o ciprofloxacino se basa en estudios no controlados, la ausencia de alternativas terapéuticas y la percepción clínica de ser tratamientos seguros, hace que sea un tratamiento de uso rutinario en la EFPA, pero la recidiva precoz de las fístulas tras suspender el antibiótico ha motivado que se combine con fármacos inmunosupresores. Recientemente se ha comunicado una mayor eficacia en el mantenimiento de las fístulas cerradas cuando se combina los antibióticos con la AZA (14).

La AZA y la 6-MP han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EFPA. Cinco estudios controlados recogidos en un metanálisis demuestran el cierre de las fístulas en el 50% de los pacientes tratados con AZA y 6-MP frente al 20% del grupo placebo (OR 4,44, IC95%: 1,50-13,2) (15), estos trabajos presentan el inconveniente de que ninguno tenía como objetivo final el tratamiento específico de la EFPA (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A) (11). La eficacia de la AZA y del 6-MP es dosis dependiente y los mejores resultados se alcanzan con dosis de AZA de 2,0-3,0 mg/kg/día, y con 1,5 mg/kg/día de 6-MP. El tratamiento con estos inmunosupresores se debe de mantener un mínimo de 3-6 meses, tiempo medio necesario para ver la respuesta terapéutica y hasta un máximo de 12 meses si no se obtiene respuesta (16). La edad por encima de los 40 años y la enfermedad perianal de corta evolución se han relacionado con una mejor respuesta al tratamiento (17). En los pacientes tratados con AZA y 6-MP se debe monitorizar el recuento leucocitario y las transaminasas. Los efectos secundarios más importantes son la leucopenia, las reacciones alérgicas, las infecciones, la pancreatitis, y la hepatitis tóxica. La AZA y la 6-MP deberían utilizarse en los pacientes que no responden a tratamiento antibiótico combinado, o que presentan una recidiva precoz o fístulas complejas.

No se han publicado estudios randomizados y controlados designados específicamente para evaluar la eficacia de la *ciclosporina* en el cierre de las fístulas en los pacientes con EC fistulizante. Sin embargo existen al menos 10 trabajos que utilizan ciclosporina en infusión continua a dosis de 4 mg/kg/día en pacientes que no han respondido a los corticoides, metronidazol, AZA o 6-MP (nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D) (11). Las tasas de respuesta son del 83% a la semana del tratamiento y la frecuencia de recidiva después del cese de la ciclosporina oral de un 82%. Los efectos secundarios incluyen insuficiencia renal, hirsutismo, dolor de cabeza,

hipertensión, hiperplasia gingival, hepatotoxicidad e infecciones (1). Estos datos sugieren que la ciclosporina intravenosa es eficaz para la EC fistulizante como un puente rápido hacia el tratamiento de mantenimiento con AZA, 6-MP o MTX (12).

Se ha sugerido que el *tacrolimus* podría ser útil en el tratamiento de la EFPA, en un pequeño ensayo clínico controlado (18) (nivel de evidencia 1-. Grado de recomendación B) (11) en el que los pacientes que seguían tratamiento con tacrolimus (0,20 mg/kg/día) presentaban una clara mejoría de la EFPA a la 4ª semana cuando se comparaba con el grupo placebo (43 vs. 8%) pero no existían diferencias en cuanto al cierre definitivo de todas las fístulas a la 4ª semana (10 vs. 8%). Es un tratamiento seguro, siendo los efectos secundarios más importantes el dolor de cabeza, el insomnio, el temblor y la elevación de las cifras de creatinina, que son fácilmente controlables (19).

La eficacia del *infliximab* en la EFPA refractaria que no responde al tratamiento convencional durante tres meses ha sido demostrada en un ensayo clínico controlado (20). Los mejores resultados se obtienen con la dosis de 5 mg/kg de peso, tres infusiones de inducción a las 0, 2 y 6 semanas, donde se alcanzaron tasas de mejoría clínica superiores al 60%, consiguiendo el cierre completo de las fístulas en el 55% de los pacientes. El tiempo medio de respuesta fue de 2 semanas y la duración media de la respuesta fue de 12 semanas tras la última infusión. Posteriormente otro ensayo clínico multicéntrico controlado (21) ha demostrado la eficacia del infliximab como tratamiento de mantenimiento con infusiones repetidas cada 2 meses hasta completar 54 semanas. Estos resultados se han confirmado en la práctica clínica (22) (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A) (11). Los efectos secundarios más importantes del infliximab son las infecciones oportunistas como las neumonías, sepsis, histoplasmosis, listeriosis, histoplasmosis, aspergilosis y la reactivación de tuberculosis. Por este motivo se recomienda realizar una adecuada anamnesis, radiografía de tórax y *Mantoux* antes de realizar tratamiento con infliximab (23). Existe inmunogenicidad frente al infliximab (24), que trae como consecuencia la aparición de reacciones durante las infusiones y la pérdida progresiva de eficacia terapéutica en el tratamiento de mantenimiento; esta inmunogenicidad está relacionada con la aparición de anticuerpos antiinfluximab (HACA), y aumenta con la utilización del infliximab de forma intermitente o a demanda (25). Para minimizar estos efectos secundarios se recomienda utilizar siempre el infliximab concomitantemente con inmunosupresores (AZA, 6-MP, MTX). Por otro lado, conviene premedicar con un bolo de hidrocortisona 200 mg o metilprednisolona 60 mg inmediatamente antes de la administración de la infusión de infliximab para controlar la aparición de reacciones durante las infusiones y disminuir la incidencia de HACA (26). La combinación de EBA con colocación de seton de drenaje junto con el infliximab se ha relacionado con una mayor

eficacia y duración de la respuesta (27,28), además de evitar la aparición de abscesos perianales tras el cierre en falso del orificio fistuloso.

Otros tratamientos médicos que se han utilizado son el *MTX*, la *talidomida*, el *mofetil micofenolato*, el *oxígeno hiperbárico*, el *factor estimulador de las colonias de granulocitos*, la *dieta elemental* y la *nutrición parenteral*, pero ninguno se puede recomendar actualmente en la práctica clínica habitual (13).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de que ha aumentado la eficacia del tratamiento médico en la EFPA en muchas ocasiones hay que recurrir al tratamiento quirúrgico (29).

La presencia de dolor perianal, tensión, enrojecimiento y fluctuación en un paciente con EFPA requiere la realización de EBA y si existe un *absceso perianal* se debe realizar drenaje quirúrgico lo antes posible con una simple incisión, siendo lo más conservador posible, y dejar un seton de drenaje en caso de detectar una fístula (30). Además se debe asociar simultáneamente metronizadol y/o ciprofloxacino. El tratamiento quirúrgico de las *fístulas perianales* depende de la existencia de proctitis, de la actividad inflamatoria intestinal asociada y de la localización y tipo de la fístula (13). Es importante controlar médicamente la EC intestinal incluso con terapias agresivas. En ausencia de proctitis activa puede realizarse fistulectomía, en las fístulas bajas simples (superficiales, transesfinterianas bajas e interesfinterianas bajas) (13). En cambio cuando existe proctitis se prefiere la colocación de seton de drenaje a la fistulectomía (1) (Figs. 1 y 3). Cuando las fístulas son complejas o altas y afectan al esfínter anal externo (Fig. 4), en presencia de proctitis se requiere realizar una cirugía conservadora para minimizar el riesgo de incontinencia, siendo una buena opción la colocación de seton de drenaje. Si las fístulas son complejas y no existe proctitis, la realización de un avance mucoso, con exéresis y drenaje del trayecto fistuloso es una buena alternativa. Se debe evitar la realización de ileostomía o colostomía temporal en la EFPA severa, dado que raramente se podrá restaurar el tránsito. Si es necesario habrá que recurrir a la proctectomía definitiva (1,10,30).

Una mención especial merecen las fístulas rectovaginales o anovaginales. De forma genérica se deben de aplicar los mismos principios terapéuticos que en las fístulas perianales complejas, aunque el porcentaje de respuesta terapéutica es inferior (21). La fistulotomía raramente va a ser posible y antes de plantear cualquier opción quirúrgica es necesario controlar la actividad inflamatoria intestinal intraluminal rectosigmoidea.

CONCLUSIONES

Ante la sospecha de EFPA se debe realizar una evaluación diagnóstica completa que permita clasificar anatómicamente las fístulas, identificar la existencia de abscesos perianales y determinar si existe inflamación activa en el recto, mediante la realización de una adecuada exploración física y digital, rectoscopia y posteriormente EBA y ECOA o RM pélvica. Si se identifica un absceso perianal hay que drenarlo quirúrgicamente inmediatamente asociando tratamiento antibiótico. Posteriormente se determinará el tratamiento combinado médico-quirúrgico en función de las características anatómicas y respuesta clínica obtenida. En el caso de fístulas simples, se puede realizar tratamiento con intención curativa usando antibióticos y fistulectomía, aunque es posible si existe afectación rectal que se requiera asociar tratamiento con AZA o 6-MP e infliximab. En las fístulas complejas, recurrentes o asociadas a proctitis es necesario utilizar antibióticos, AZA, 6-MP, infliximab y tratamientos quirúrgicos combinados (seton de drenaje, puestas a plano endorrectales, reparación de fístula rectovaginal, colostomía e ileostomía de descarga o proctectomía). En casos seleccionados se puede además recurrir al uso de MTX, ciclosporina o tacrolimus.

NOTA: Los niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados son los del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (11).

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a los Laboratorios Almirall, S.A. por el apoyo económico en los aspectos logísticos.