

Enfermedad de Crohn fistulizante: manejo actual y su aplicabilidad en la realidad nacional

Catalina Parra C.¹

Fistulizing Crohn's disease, current management and its applicability in the national reality

The development of fistulas during the evolution of Crohn's Disease represents a severe situation that affects quality of life and requires a multidisciplinary care approach that involving gastroenterologists, surgeons and radiologists. Fistulizing Crohn's disease can be divided in perianal and not perianal disease. Perianal disease can also be divided in simple or complicated disease depending on the fistula's characteristics that will guide the clinical and therapeutic approach. Fistulizing not perianal disease can be internal when it communicates the bowel with other organs (colovesical, rectovaginal or enteroenteric fistulas), and external when it communicates the bowel with the abdominal wall (enterocutaneous fistula), either as a spontaneous or post-surgical phenomenon. Given the variety of fistula presentation, it is necessary to give an individualized approach, taking into account the fistula's route, the inflammatory bowel activity, the presence of abscesses, and the nutritional status of the patient. This review is focused on the current management of fistulizing Crohn's disease in our country.

Key words: Fistulizing Crohn's disease, perianal disease, fistula, enteroenteric fistula, enterovesical fistula, enterovaginal fistula, enterocutaneous fistula.

¹Gastroenteróloga, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital del Salvador.

Recibido: 2 de abril de 2013
Aceptado: 21 de mayo de 2013

Correspondencia a:
Dra. Catalina Parra Cancino
Secretaría de Medicina Interna Hospital del Salvador
Av. Salvador 364, Providencia, Santiago, Chile
Tel: (+56 2) 2575 4000
E-mail: ecatalinaparra@gmail.com

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria transmural de la pared intestinal que puede formar trayectos fistulosos por extensión del proceso inflamatorio entre órganos vecinos; situación grave, que condiciona una peor calidad de vida, y mayor complejidad en el enfrentamiento y tratamiento. La EC fistulizante puede localizarse en la zona perianal (enfermedad perianal), comunicar al intestino con otros órganos, al intestino con el propio intestino o con la pared abdominal. La localización determinará diferencias en el enfrentamiento.

Enfermedad perianal (EPA)

Fístulas perianales

Las anomalías ano-rectales están presentes en 54% de los pacientes¹, precediendo al inicio de sintomatología intestinal hasta un 5-9% de los casos. La frecuencia acumulada es de 12% al año, 15% a 5 años, 21% a 10 años y 26% a 20 años²⁻⁴.

La prevalencia de EPA varía según la localización de la EC. En patología ileal aislada es de 12%, en enfermedad ileocolónica es de 15%, en enfermedad colónica sin proctitis es de 41% y con proctitis es de 92%^{2,4}.

Para la caracterización de las fístulas la clasificación de Parks (Figura 1) da mayor precisión anatómi-

ca⁵. Operacionalmente las fístulas se dividen en simples o complejas (Tabla 1)⁶. Debe conocerse además el grado de actividad luminal, la extensión de la EC y la presencia de proctitis, ya que esto determinará el tratamiento.

Existen varios índices de actividad de EPA, ninguno validado. El PDAI (Tabla 2) es el mejor en valorar la calidad de vida y para el seguimiento⁷.

Técnicas diagnósticas

Resonancia magnética (RM) pélvica: Técnica no invasiva, descarta colecciones, fístulas ocultas y define extensión de la fístula. Su seguridad diagnóstica es 69-96%^{9,10}.

Examen bajo anestesia con ecografía endoanal: *Gold Standard*, similar en seguridad diagnóstica a la RM (90%)^{3,4,8-10}. Peor para evaluar el orificio fistuloso interno, pero mejor para evaluar el esfínter anal externo. Permite en el mismo acto drenar abscesos o intervenir los hallazgos intraoperatorios.

Tomografía computada (TC): Presenta peores resultados (24-56%)^{4,8-10} en valorar fístulas en la pelvis menor.

Tratamiento

Dependerá si las fístulas son simples o complejas. Debe involucrar a un equipo multidisciplinario, enfo-

Artículos de Revisión

Tabla 1. Clasificación de las fistulas perianales

Fístulas simples	Fístulas complejas
- Bajas (superficial, inter o trans-esfinteriana baja)	- Altas (inter o trans-esfinteriana alta, supra o extra esfinteriana)
- Orificio externo único	- Múltiples orificios
- Ausencia de dolor o fluctuación	- Dolor / fluctuación
- ± actividad rectal	- Actividad rectal
	- Recto-vaginal
	- Estenosis anal

Tabla 2. Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn Perianal (PDAI)

	Puntuación
Escapes	
- No escapes	0
- Mínimos mucosos	1
- Moderados mucosos o purulentos	2
- Escapes importantes	3
- Incontinencia fecal	4
Dolor/restricción de actividades	
- No restricción	0
- Leve disconfort, no restricción	1
- Moderado disconfort algunas limitaciones	2
- Marcado disconfort marcada limitación	3
- Dolor severo, limitación severa	4
Restricción de la actividad sexual	
- No restricción	0
- Leve restricción	1
- Moderada limitación	2
- Marcada limitación	3
- Imposible mantener actividad sexual	4
Tipo de enfermedad perianal	
- No enfermedad perianal/colgajos	0
- Fisura anal o desgarros mucosos	1
- Menos de 3 fistulas perianales	2
- 3 o más fistulas perianales	3
- Ulceración del esfínter anal	4
Grupo de induración	
- No induración	0
- Mínima induración	1
- Moderada induración	2
- Marcada induración	3
- Fluctuación / Absceso	4

cado en preservar la continencia, aliviar la sintomatología, descartar y drenar abscesos y evitar recidivas.

Fístulas perianales simples

En ausencia de proctitis se realizará una fistulotomía primaria (eficacia de 90%)¹¹. Con proctitis asociada debe colocarse un setón e iniciar tratamiento

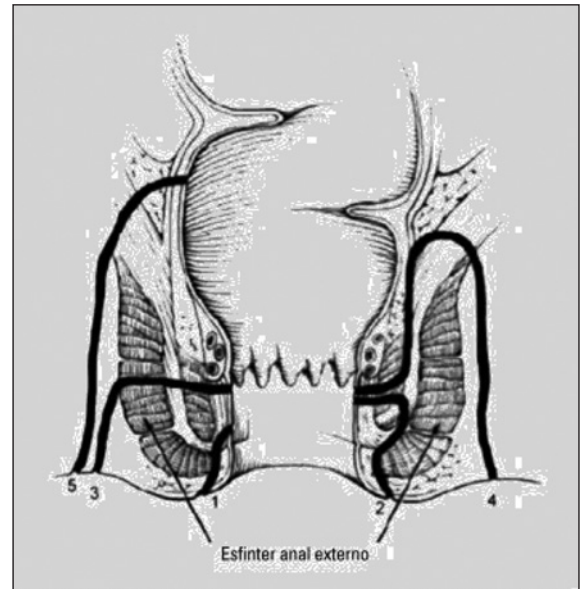


Figura 1. Clasificación de las fistulas perianales. (1) Fístula superficial; (2) interesfinteriana; (3) transesfinteriana; (4) supraesfinteriana y (5) extraesfinteriana. Tomada de Parks AG, et al⁵.

médico. Aminosalicilatos y esteroides tópicos eficaces solo para controlar la proctitis, no así para tratar la EPA. Antibioterapia con metronidazol (750-1.500 mg/día) solo o asociado a ciprofloxacino (1.000 mg/día) hasta por 6 meses (vigilando aparición de toxicidad: polineuropatía periférica) ha demostrado eficacia en la remisión¹²⁻¹⁴. En caso de persistencia o recidiva se asociará inmunomodulación con azatioprina (AZA) en dosis de 2,5 mg/kg ó 6-mercaptopurina (6MCP) en dosis de 1,5 mg/kg. El tiempo de respuesta es de 3-6 meses¹²⁻¹⁴. Los efectos adversos son leucopenia, pancreatitis y hepatitis tóxica, presentes en el 9-15% de los casos.

La tercera línea en caso persistencia son los agentes biológicos. Infiximab (IFX) en dosis de 5 mg/kg las semanas 0-2-6 (inducción), seguida de 5 mg/kg/c/8 sem (mantención). En caso de pérdida de respuesta o persistencia se aumentará la dosis a 10mg/kg y/o se acortará la frecuencia a cada 6 sem¹⁴⁻¹⁹. Si no existe remisión se cambiará a adalimumab 160mg-80mg cada 15 días seguido de 40 mg cada 15 días (mantención)¹⁴⁻¹⁹.

Tacrolimus y ciclosporina no han mostrado beneficio para el tratamiento de fistulas simples (Figura 2).

Fístulas perianales complejas

Si existe inflamación luminal concomitante debe tratarse ya que esto permitirá el adecuado manejo de la EPA. Antibioterapia asociada con metronidazol (750-1.500 mg/día) y ciprofloxacino (1.000 mg/día) es efectiva para el control sintomático pero no para

la remisión, por lo que debe asociarse a inmunomoduladores AZA (2,5 mg/kg/día) o 6MCP (1,5 mg/kg/día)¹⁴⁻¹⁸. Si no existe respuesta se iniciará IFX (5 mg/kg/sem 0-2-6 seguidos de 5 mg/kg/c/8 sem), eficaz en disminución y cierre de las fistulas y en disminución en tasas de hospitalización y cirugía¹⁴⁻¹⁸. En ausencia o pérdida de respuesta debe aumentarse la dosis (10mg/kg) y/o acortar frecuencia a cada 6 sem¹⁴⁻¹⁸. Si no se logra la remisión debe cambiarse a adalimumab (160 mg, 80 mg c/15 días. Posteriormente 40 mg cada 15 días de mantención). Está pendiente demostrar la utilidad de IFX (15-21 mg) inyectado intra-fistula¹⁴⁻¹⁸.

Otros inmunosupresores

Certolizumab (inducción: 400 mg/sem 0-2-4; mantención: 400 mg/mensual) no existe evidencia que demuestre su efectividad para el tratamiento de EPA¹⁴.

Ciclosporina (2 mg/kg/día endovenoso-ev) ha mostrado en estudios no controlados, tasas de respuesta inicial de 80% (rápida respuesta la primera semana) y mantenida de 45-55%. La administración oral puede plantearse tras una adecuada respuesta inicial, ajustándose según niveles séricos (100-200 ng/mL). En la actualidad debe considerarse como tratamiento de rescate en no respondedores a terapia biológica. Los efectos adversos son hipertensión arterial (HTA) y nefrotoxicidad¹⁴.

Tacrolimus en dosis de 0,2 mg/kg/día vía oral (vo) ha mostrado en un pequeño ensayo multicéntrico mejoría (cierre de más de 50% de las fistulas), pero no remisión (cierre completo) tras 4 sem de tratamiento. Estudios abiertos no controlados mostraron eficacia en inducir la remisión¹⁴. Los efectos secundarios son cefalea, insomnio, elevación de creatinina entre otros. Puede considerarse en pacientes no respondedores o que han perdido respuesta a terapia biológica.

Manejo quirúrgico

Si no hay proctitis asociada el colgajo de avance mucoso con exéresis y drenaje del trayecto fistuloso tiene una efectividad de 60-75%. En caso de presentar proctitis debe colocarse un setón para evitar extensión de las fistulas y formación de abscesos, esto asociado a IFX ha demostrado eficacia de 90%¹⁴⁻¹⁸.

Tras el control de la actividad, se valorará la necesidad de cirugía definitiva: fistulectomía, colgajo de avance, reparación con colgajo cutáneo endorrectal o interposición muscular (gracilis). En caso de sepsis o EPA grave con múltiples abscesos y trayectos fistulosos o presencia de fistulas recto-vaginales puede ser necesaria la realización de un estoma derivativo o una proctectomía^{14,15,18,20}.

La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos y el trasplante autólogo de células madre mostraron resultados prometedores pero están pendientes ensayos clínicos que avalen su uso rutina-

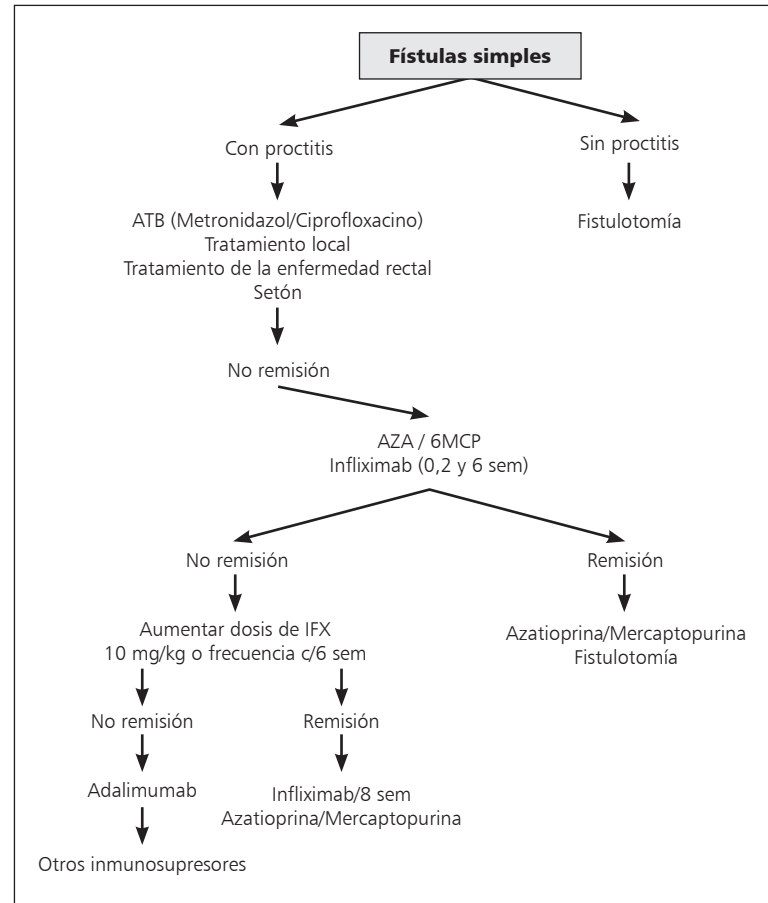


Figura 2. Algoritmo de tratamiento médico-quirúrgico de las fistulas simples.

rio¹⁴. En nuestro país su aplicación se restringe a casos puntuales (Figura 3).

Fístulas no perianales

No hay muchos estudios sobre las fistulas no perianales, sólo algunos subanálisis de estudios multicéntricos. Se clasifican en internas cuando comunican vísceras entre si y externas cuando comunican al intestino con la piel (Tabla 3)¹⁴.

Es importante evaluar la anatomía del trayecto fistuloso y de los órganos afectados, descartar inflamación o estenosis del asa intestinal que origina la fistula, identificar y drenar abscesos y valorar el estado nutricional del paciente.

Fístulas internas

Fístulas entero-entéricas

Las fistulas que comunican segmentos intestinales cercanos son poco sintomáticas a diferencia de las que comunican segmentos distales²⁰.

Artículos de Revisión

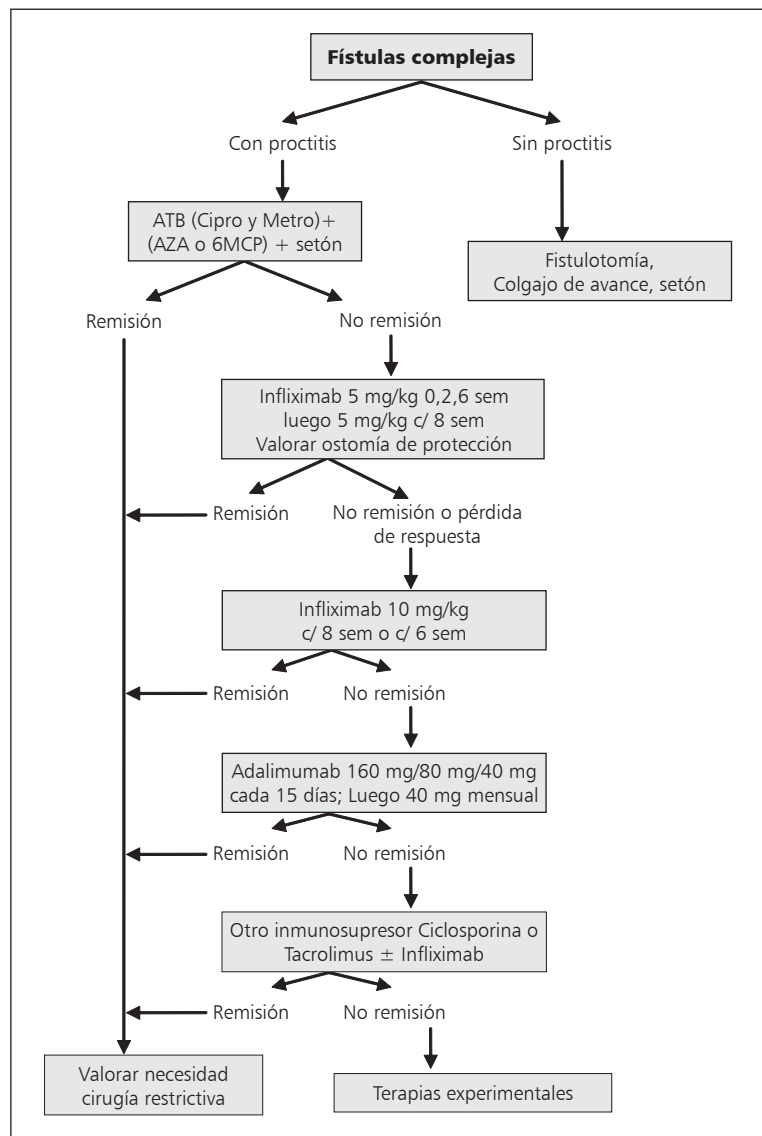


Figura 3. Algoritmo de tratamiento médico-quirúrgico de las fístulas complejas.

Fístula de ileon distal a ciego/colon ascendente: Asintomáticas, el diagnóstico suele ser fortuito, no requieren tratamiento específico.

Fístula ileo-sigmoidea: Secundarias a actividad inflamatoria ileal agresiva, afectan a 6% de los pacientes con EC. Síntomas: diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. Diagnóstico: Enteroclistis con TC/RM, tránsito baritado, colono-ileoscopia para valorar actividad luminal asociada. Tratamiento: soporte nutricional con dieta enteral de absorción rápida ± nutrición parenteral. Tratar la inflamación de base con corticoides y/o inmunomoduladores (AZA/6MCP) asociado a antibióticos (metronidazol/ciprofloxacino) consigue una mejoría de hasta 71%. La mayoría de

Tabla 3. Clasificación de las fístulas no perianales

<p>Fístulas internas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entero-entéricas: <ul style="list-style-type: none"> Íleo-ileal Íleo-sigmoidea Íleo-cecal Colo-duodenal Colo-gástrica - Entero-urinarias: <ul style="list-style-type: none"> Entero-vesical Entero-ureteral Entero-uretral - Entero-genitales: <ul style="list-style-type: none"> Recto-vaginal Ano-vaginal
<p>Fístulas externas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entero-cutáneas: <ul style="list-style-type: none"> Espontáneas Postquirúrgicas

las fístulas requerirán cirugía (resección del íleon afectado)^{14,20}.

Fístulas colo-gástrica, colo-duodenal: Infrecuentes (< 1%). Síntomas: anorexia, pérdida de peso, aliento fecaloideo, dolor abdominal. Diagnóstico: Enteroclistis con TC/RM, tránsito baritado, enema opaco, endoscopia. Tratamiento: soporte nutricional, anti-bioterapia, reparación quirúrgica. El reposo intestinal más nutrición parenteral puede acelerar la curación. Somatostatina y octeotride reducen la secreción intestinal, pancreática y la velocidad del tránsito intestinal, reduciendo el débito por la fístula, acelerando su cierre. Corticoides y 6MCP han demostrado escasa eficacia^{14,20} (Figura 4).

Fístula entero-vesical, entero-ureteral

Están presentes en 8% de pacientes con EC; más frecuente en hombres. Síntomas: neumatúria, fecaluria, disuria, ITU de repetición y sepsis. Diagnóstico: TC o RM (gas intravesical), cistoscopia. Tratamiento: controlar complicaciones urinarias (ATB y analgésicos), tratar la actividad luminal. Extrapolando resultados de tratamiento de EPA con biológicos, parece razonable su uso. Series no controladas de 6MCP/AZA junto con ATB y 5-ASA han mostrado evitar la cirugía en un 43%^{13,14,20} (Figura 5).

Fístula recto-vaginal, ano-vaginal

9% de las fístulas en la EC. Se originan en el canal anal, penetrando a la vagina cerca del introito, las recto-vaginales suelen asociarse a EPA compleja. Síntomas: paso de aire o heces a la vagina, dispareunia y disconfort perineal, asintomáticas (20%). Diagnóstico:

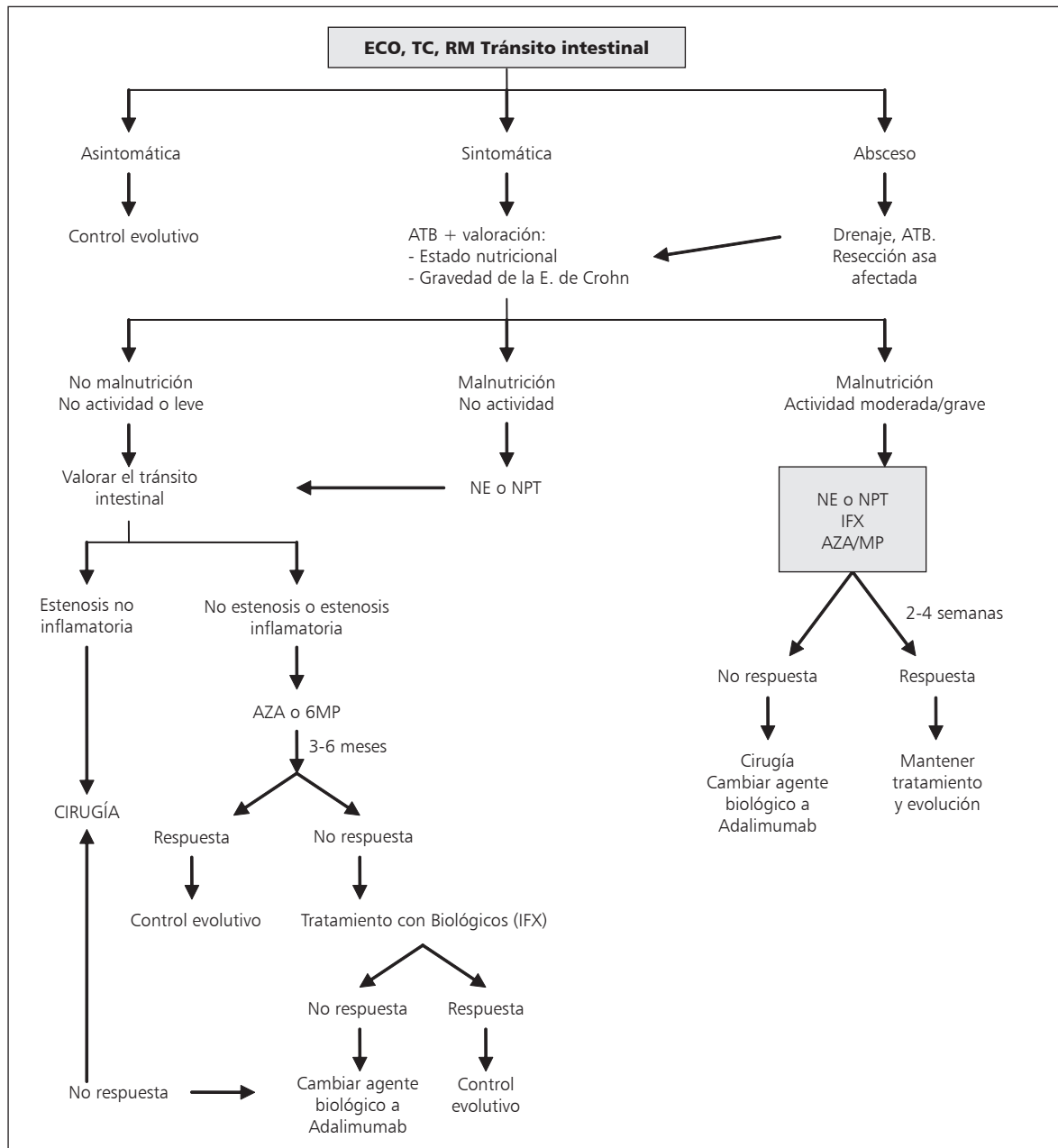


Figura 4. Algoritmo diagnóstico terapéutico de las fistulas entero-entericas.

exploración bajo anestesia, ecografía anal, fistulografía y RM pélvica. El tratamiento será el mismo que en la EPA compleja^{14,19} (Figura 6).

Fístulas externas

Entero-cutáneas

Espontáneas: Son excepcionales (0,3%), frecuentemente tienen origen ileal. Presentan alto débito, hipoalbuminemia, desnutrición y se asocian a absceso.

Diagnóstico: enteroclisia con TC/RM, fistulografía, tránsito intestinal. Tratamiento: cirugía e IFX, especialmente en pacientes con actividad moderada o grave^{14,15,18}.

Postquirúrgicas: Se originan en íleon o colon y drenan por la cicatriz quirúrgica. Generalmente no se asocia a actividad luminal. Diagnóstico: fistulografía, enteroclisia con TC/RM, tránsito baritado. Tratamiento: curaciones cutáneas, antibióticos, optimizar nutrición y reposo intestinal¹⁴ (Figura 7).

Artículos de Revisión

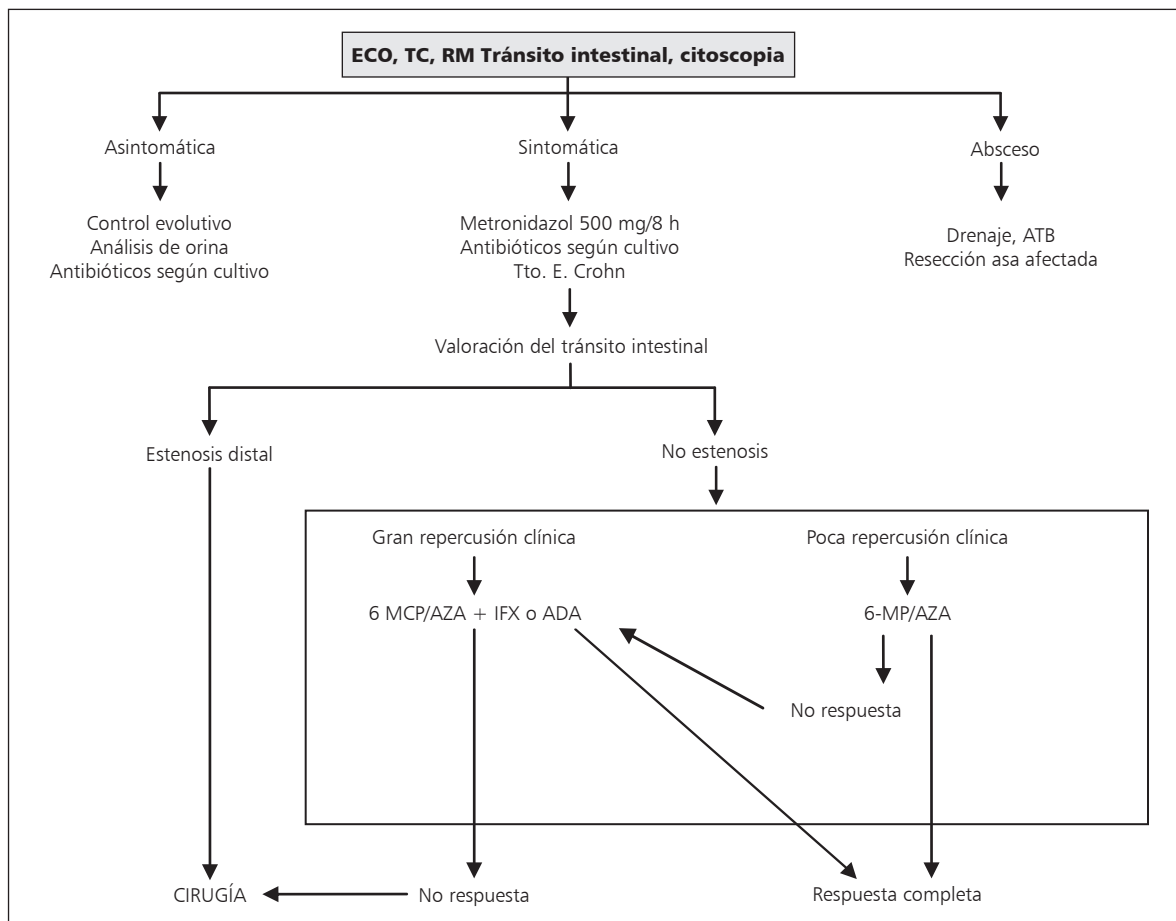


Figura 5. Algoritmo diagnóstico terapéutico de las fístulas entero-vesicales.

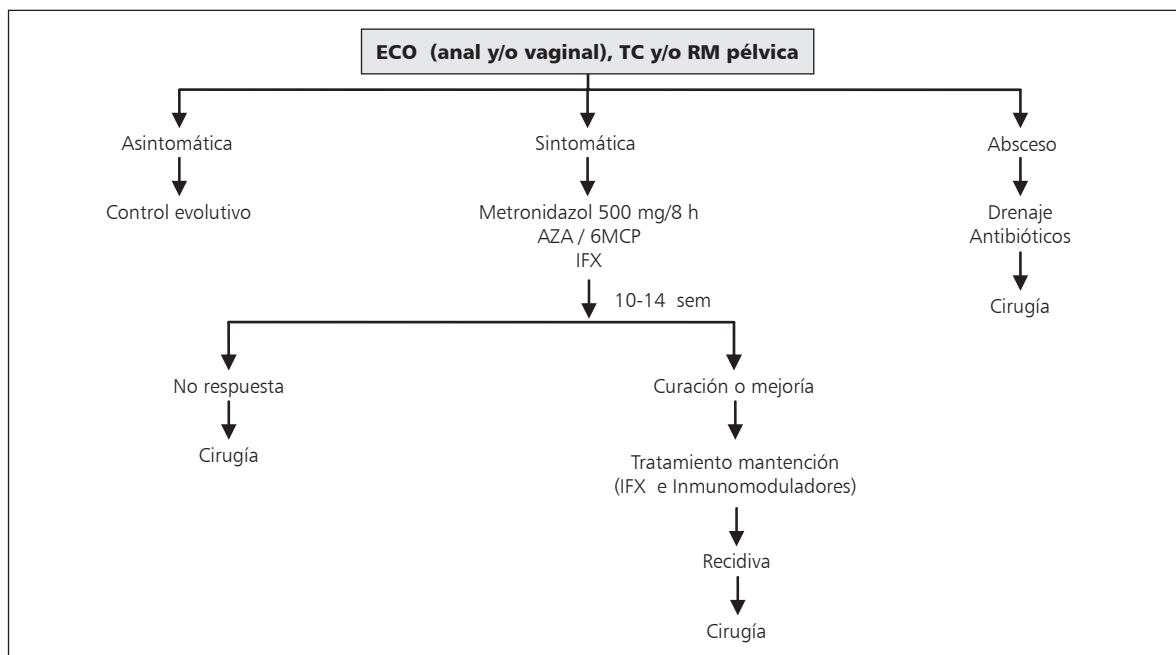


Figura 6. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las fístulas retro-vaginales.

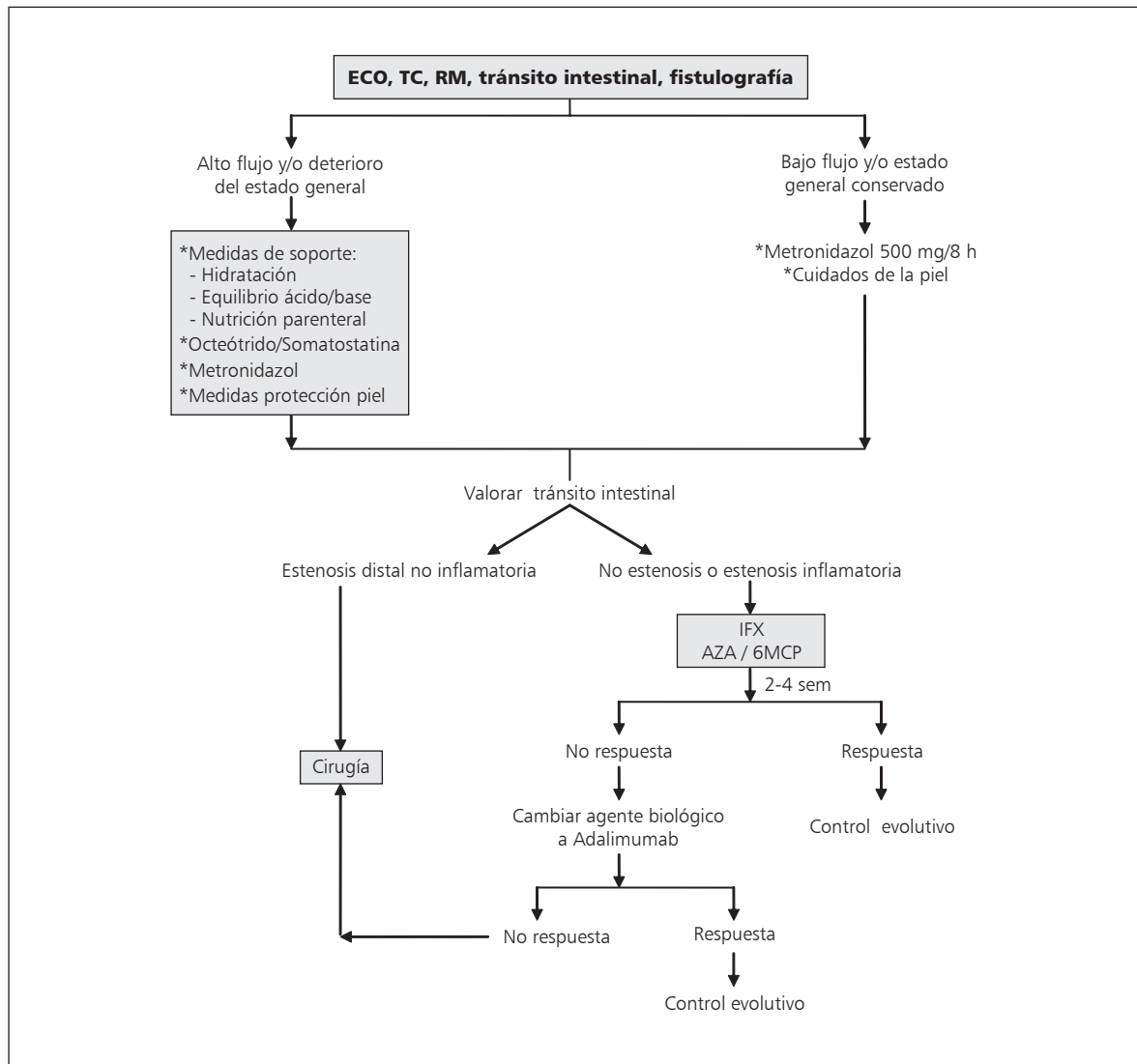


Figura 7. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las fistulas entero-cutáneas no perianales.

Resumen

El desarrollo de fistulas durante la evolución de la enfermedad de Crohn es una situación grave que condiciona una peor calidad de vida, así como mayor complejidad en el enfrentamiento, debiendo involucrar la colaboración multidisciplinaria entre gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos. La enfermedad fistulizante se divide en aquella que afecta la zona perianal (enfermedad perianal) y en aquella que no afecta la zona perianal. La enfermedad perianal a la vez se dividirá en simple o compleja dependiendo de las características de las fistulas, lo cual condiciona variaciones en el enfrentamiento y tratamiento. La enfermedad fistulizante no perianal se divide en interna cuando comunica al

intestino con otros órganos (fistulas entero-vesicales, entero-vaginales, entero-entérico) y externas cuando se comunica al intestino con la pared abdominal (fistulas entero-cutáneas) tanto de forma espontánea como postquirúrgica. Debido a la gran diversidad de presentación de las fistulas es necesario individualizar cada grupo de trayectos fistulosos, valorar la asociación a actividad inflamatoria luminal, descartar la presencia de abscesos y valorar el estado nutricional de los pacientes para definir el manejo integral adecuado. Este artículo se centra en el manejo actual de la enfermedad de Crohn fistulizante en nuestro país.

Palabras clave: Crohn fistulizante, enfermedad perianal, fistula, entero-entérica, fistula entero-vesical, fistula entero-vaginal, fistula entero-cutánea.

Artículos de Revisión

Referencias

- 1.- Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 104-7.
- 2.- HELLERS G, BERGSTRAND O, EWERTH S, HOLMSTROM B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525-7.
- 3.- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
- 4.- Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1130-4.
- 5.- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle J. A classification of fistula in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
- 6.- Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1145-51.
- 7.- Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32.
- 8.- Van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SGM. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39-46.
- 9.- Orsoni P, Barthet M, Portie F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86: 360-4.
- 10.- Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CR. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in Ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004; 233: 674-81.
- 11.- Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 906-918.
- 12.- Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-3.
- 13.- Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 17-24.
- 14.- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 63-101.
- 15.- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- 16.- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
- 17.- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722-980.
- 18.- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
- 19.- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
- 20.- Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2002; 8: 106-11.