



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Un enfoque práctico para el manejo de la enfermedad perianal de Crohn compleja



A. García García de Paredes*, C. Ferre Aracil, E. Rodríguez de Santiago,
L. Aguilera Castro y A. López-San Román

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 15 de mayo de 2016; aceptado el 1 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 11 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
de Crohn;
Enfermedad perianal;
Fístula perianal;
Absceso perianal

Resumen La enfermedad perianal compleja afecta con relativa frecuencia a los pacientes con enfermedad de Crohn y está asociada a una elevada morbilidad y a una disminución significativa en la calidad de vida, tanto en pacientes adultos como pediátricos. Asimismo, constituye una importante carga económica para el sistema sanitario debido a la complejidad y coste de su tratamiento. El objetivo de esta revisión es proporcionar una aproximación actualizada de esta entidad, repasando aspectos de su epidemiología, diagnóstico y alternativas terapéuticas médicas y quirúrgicas disponibles. Asimismo, se revisarán nuevas opciones de tratamiento emergentes. Es imprescindible un abordaje médico-quirúrgico adecuado y una valoración multidisciplinar de estos pacientes.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Crohn's disease;
Perianal disease;
Perianal fistula;
Perianal abscess

A practical approach for complex perianal Crohn's disease management

Abstract Complex perianal disease frequently affects patients with Crohn's disease, and it is associated with high morbidity and a significant impairment in patients' quality of life, both in adult and pediatric patients. It also constitutes a significant economic burden to the healthcare system due to its complexity and cost of treatment. The aim of this review is to provide an updated approach of this entity, reviewing aspects of its epidemiology, diagnosis and medical and surgical therapeutic alternatives. In addition, new emerging treatment options are discussed. A medical and surgical coordinated approach and a multidisciplinary assessment of these patients is mandatory.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaggparedes@gmail.com (A. García García de Paredes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.09.001>

1696-7801/© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

El conocimiento y manejo de la enfermedad de Crohn (EC) han avanzado notablemente: los agentes biológicos, la inmunosupresión, la prevención de efectos secundarios y la mejora en la cirugía han aportado importantes avances. Sin embargo, en ciertos casos la EC se manifiesta con toda su crudeza y complejidad. Uno de los mejores ejemplos es la enfermedad perianal (EPA) compleja.

Definición e importancia del problema de la enfermedad perianal compleja

La prevalencia de la EPA varía entre 21 y 54%: es más frecuente en pacientes con enfermedad cólica aislada que en pacientes con ileítis (41 y 12% respectivamente en la serie de Hellers et al.¹). Es considerada indicador de mal pronóstico y se asocia a un mayor consumo de recursos^{2,3}. Carecemos de una definición clara de EPA compleja. Las guías² aportan indicaciones para su tratamiento, sin definirla claramente. Usaremos la definición de Sandborn⁴ de fístula compleja como aquella que es alta (interesfinteriana, transesfinteriana, extraesfinteriana o supraesfinteriana en su origen) o con presencia de múltiples orificios externos, con abscesificación, trayecto rectovaginal, estenosis anorrectal o una EC activa en el recto. Estas fístulas complejas son más rebeldes y recurrentes. En un estudio de era prebiológica, 87 pacientes con EC fistulizante se siguieron durante 6 años; el 65% tenían EPA y el 80% de las fístulas eran complejas. El 14% de los pacientes no mostró mejoría y la mitad de los que presentaban fístulas complejas requirieron estoma, resección o proctectomía. Las fístulas complejas tardaron una mediana de 2,6 años en curar⁵. En otro estudio las fístulas simples presentaron mejores tasas de curación que las complejas (88,2 vs. 64,6%), que precisaron más derivaciones fecales o amputación rectal (63,8 vs. 26,7% y 25,5 vs. 6,7% respectivamente)⁶. Esto se reproduce en la EC pediátrica, en que el 30% presentará EPA. En un análisis retrospectivo el 19,7% de los pacientes pediátricos con EPA presentaron fístulas complejas y tuvieron el doble de probabilidad de recibir cirugía de cualquier tipo, con ingresos más largos y mayores costes⁷.

En general, los costes asociados a la EPA compleja son mayores³, correspondiendo el 75% al tratamiento médico (biológicos). Deben considerarse los costes indirectos, que en muchas ocasiones no son analizados. La calidad de vida también se afecta profundamente en pacientes con EPA⁸.

Clasificación y diagnóstico

La anamnesis sobre la EPA deberá incidir en los síntomas de dolor anal al defecar, drenaje purulento, prurito, fiebre y sangrado. Algunos pacientes presentarán antecedentes de abscesos drenados. Su diagnóstico diferencial incluye hidradenitis supurativa, tuberculosis, infección por VIH, linfogranuloma venéreo, actinomicosis perianal, traumatismos, carcinoma anal y quistes dermoides posrectales.

La clasificación de la EPA es imprescindible para su buen manejo. La clasificación de Parks de las fístulas se basa en las relaciones anatómicas del trayecto fistuloso con los esfínteres anales, describiendo 5 tipos: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana⁹. La propuesta por Sandborn et al., es

Tabla 1 Índice de actividad de enfermedad perianal (PDAI)

	Puntos
<i>Descarga</i>	
Ausente	0
Mínimo mucoso	1
Moderado moco o pus	2
Importante	3
Incontinencia fecal	4
<i>Dolor/restricción de actividades</i>	
No restricción de actividades	0
Escaso malestar, no restricción	1
Moderado malestar, algunas limitaciones	2
Marcado malestar y restricción	3
Importante dolor y limitación	4
<i>Restricción actividad sexual</i>	
No restricción de actividad sexual	0
Restricción leve	1
Limitación moderada	2
Limitación marcada	3
Limitación total	4
<i>Tipo en enfermedad perianal</i>	
Ausente/colgajos cutáneos	0
Fisura anal o desgarro mucoso	1
< 3 fístulas perianales	2
≥ 3 fístulas perianales	3
Ulceración esfínter anal	4
<i>Grado de induración</i>	
No induración	0
Induración mínima	1
Induración moderada	2
Induración marcada	3
Fluctuación/absceso	4

más sencilla de utilizar, y divide las fístulas en simples y complejas⁴, como se describió anteriormente.

Existen diferentes métodos para medir la actividad de la EPA, siendo el Perianal Disease Activity Index el que mejor valora función y calidad de vida. Evalúa 5 elementos: drenaje, dolor y restricción de actividades, limitación de actividad sexual, tipo de enfermedad perianal y grado de induración (tabla 1). Este índice ha sido validado¹⁰. Otra forma de evaluar la actividad es la llamada «evaluación del drenaje fistuloso». Se clasifican las fístulas como «abiertas» si drena material purulento espontáneamente o por compresión. Si en dos visitas consecutivas se observa una reducción igual o mayor al 50% en el número de drenajes, se considera que existe respuesta al tratamiento, y se denomina remisión cuando no existe drenaje fistuloso en ese periodo. En ocasiones, a pesar del cierre del drenaje externo, los cambios pueden persistir en el trayecto. Por ello se recomienda resonancia magnética (RM) o ecografía endoanal (EE) para monitorizar el tratamiento¹¹.

Las pruebas de imagen son imprescindibles para definir la anatomía, descartar abscesos, y planificar y monitorizar el tratamiento. La RM pélvica es de elección en fístulas complejas, por su precisión y por la diferenciación entre tejidos fibróticos y de granulación activa, además de ser no invasiva

y libre de radiación. Su especificidad varía entre 76 y 100%¹². La EE es buena alternativa por ser sencilla y permitir gran resolución en la visualización de los esfínteres y el espacio interesfinteriano. Sin embargo, la EE es muy dependiente del operador, no se puede hacer si existen estenosis rectales y tiene escasa precisión en regiones superiores al esfínter externo y la fosa isquiorrectal. Un metanálisis comparó la RM con la EE en la valoración de la fístula perianal¹³ y encontró sensibilidades similares para la RM (0,87; IC 95%: 0,63-0,96) y la EE (0,87; IC 95%: 0,70-0,95) pero mayor especificidad para la RM (0,69; IC 95%: 0,51-0,82 frente a 0,43, IC 95%: 0,21-0,69).

La exploración bajo anestesia (EBA) es considerada como la técnica de elección cuando se realiza por cirujanos experimentados y es uno de los pilares del diagnóstico de la EPA, con sensibilidad superior al 90%¹⁴. Además, permite realizar terapéutica como el drenaje de abscesos, colocación de sedales o fistulotomías. Si se sospecha absceso, la EBA no debe retrasarse esperando a la RM pélvica. Varios estudios han comparado la RM, la EE y la EBA para el diagnóstico de la EPA compleja. En un estudio prospectivo se observó una sensibilidad del 87, 91 y 91% respectivamente, y combinando la EBA con la RM o la EE se alcanzó una precisión diagnóstica del 100%¹⁴. Otro estudio encontró que la RM era más sensible (0,97; IC 95%: 0,92-1,01) que la exploración física (0,75; IC 95%: 0,65-0,86) pero comparable a la EE (0,92; IC 95%: 0,85-0,99) para la diferenciación de EPA simple y compleja¹⁵. Sin embargo, en la revisión que se hace en este trabajo no se distinguió si la exploración clínica fue realizada en la consulta o bajo anestesia en quirófano.

La proctosigmoidoscopia debe realizarse a todos los pacientes con EPA compleja para valorar gravedad de la inflamación y descartar complicaciones como estenosis o neoplasias¹⁶. La presencia de proctitis se ha asociado con menores tasas de curación de las fístulas y mayor necesidad de proctectomía⁵.

La fistulografía y la TC no se utilizan habitualmente ya que son pruebas que radian y presentan bajo rendimiento¹⁶. La fistulografía puede ser dolorosa y diseminar la infección.

Tratamiento

Es importante recalcar una serie de aspectos clave. La afectación perianal en la EC es frecuente, y puede existir una desproporción entre los síntomas, la agresividad y la extensión. Es crucial la exploración de la región perianal en todos los pacientes con sospecha o EC confirmada, e imprescindible determinar la extensión y la actividad de la enfermedad luminal y en especial la presencia o no de actividad rectal. Es preciso descartar abscesos y drenarlos quirúrgicamente para disminuir el riesgo de complicaciones sépticas. Los corticoides no desempeñan ningún papel en el manejo de la EPA. Finalmente, el abordaje será multidisciplinar, con implicación de gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos.

Tratamiento quirúrgico

La implicación del cirujano es imprescindible en el estudio de la EPA y el drenaje de abscesos perianales. En fases iniciales los gestos quirúrgicos evitarán la destrucción de tejido muscular perianal para conservar la función anal. Si

hay absceso, será suficiente la inserción de drenajes simples, dejando la colocación de sedales para un segundo tiempo, pues prevendrán la recurrencia del absceso, una vez controlada la infección y estudiada la anatomía de la fístula. Los sedales pueden mantenerse el tiempo que se considere necesario, debiendo decidirse su retirada preferentemente de forma consensuada entre gastroenterólogo y cirujano. La ausencia de respuesta al tratamiento o la aparición de nuevos síntomas pueden hacer necesario repetir la EBA, especialmente antes de escalar el tratamiento o de considerar terapias experimentales.

Cuando la complejidad de la EPA es elevada y existe una importante destrucción tisular o sepsis pélvica, puede optarse por una ileostomía terminal temporal que permita la curación de las fístulas y abscesos, con reconstrucción posterior del tránsito cuando sea posible.

La cirugía puede ser el único recurso en el abordaje de pacientes refractarios a tratamiento médico. Existen técnicas como la ligadura del trayecto fistuloso interesfinteriano o el colgajo de avance, cuyas descripciones detalladas se encontrarán en otras revisiones¹⁷. Es importante reiterar que deben ser siempre realizadas por un equipo experimentado.

La derivación fecal definitiva con estoma puede ser la única alternativa en pacientes con EPA agresiva¹⁸. La decisión de proctectomía en estos enfermos debe ser individualizada. Los posibles efectos secundarios, como la disfunción eréctil en varones o aparición de un sinus perineal persistente, deben tenerse en cuenta. La persistencia de inflamación rectal (manifestada en ocasiones como pioderma periestomal), la posibilidad de malignización y el mantenimiento de algunas fístulas en presencia de muñón rectal apoyarían la realización de una proctectomía.

Tratamiento médico

Pocos estudios abordan específicamente el tratamiento médico de la EPA compleja y los criterios de respuesta y remisión son, con frecuencia, heterogéneos.

Antibióticos

El uso de antibióticos como mero tratamiento de la sepsis perianal es de pura lógica y debe ser precoz para evitar la destrucción tisular. En nuestra opinión, se empleará preferentemente amoxicilina-clavulánico o la combinación de metronidazol y ciprofloxacino.

Como tratamiento primario, los antibióticos se usan ampliamente, pero con discrepancias en sus indicaciones y empleo. Han demostrado mejorar los síntomas, pero no se suele lograr una curación completa en monoterapia. La evidencia se basa en cortas series de casos, ensayos no controlados y un único estudio aleatorizado sobre 25 pacientes, comparando la eficacia de ciprofloxacino, metronidazol y placebo durante 10 semanas en el tratamiento de la fístula por EC¹⁹, observando que la remisión y respuesta fue bastante mejor para el ciprofloxacino aunque no se alcanzó la significación estadística. Los agentes más usados son el metronidazol (20 mg/kg/día o 750-1.000 mg/d) y ciprofloxacino (1.000-1.500 mg/d). No existen recomendaciones uniformes sobre su duración, que suele prolongarse hasta 8-12 semanas. Un estudio aleatorizado abordó el tratamiento

con ungüento de metronidazol al 10% frente a placebo aplicado durante 4 semanas, con disminución del drenaje como único efecto²⁰.

Inmunomoduladores

Tiopurinas. No disponemos de ensayos específicos sobre las tiopurinas en la EPA compleja. Un metanálisis dirigido a evaluar su eficacia en la inducción de la remisión en la EC, describió una mejoría significativa de las fístulas perianales (OR 4,44, IC 95% 1,5-13,20)²¹. Generalmente, su beneficio no es evidente hasta pasadas semanas o incluso meses, y por ello se combinan con antibióticos o anti-TNF. Dejaco et al.²² evaluaron en un estudio prospectivo abierto con 56 pacientes el uso combinado de antibioterapia (ciprofloxacino o metronidazol durante 8 semanas) y azatioprina objetivando una tasa de respuesta mayor en aquellos pacientes que se mantuvieron con azatioprina después de la suspensión del antibiótico (48 vs. 15%, $p=0,03$). Estudios de tiopurinas en combinación con IFX indican que podrían mejorar el grado y la duración de la respuesta inducida por este²³. Las guías de enfermedad perianal recomiendan la antibioterapia con drenaje quirúrgico inicial y tiopurinas como tratamiento de mantenimiento², pero esto probablemente debe dejar paso al uso precoz de agentes anti-TNF, combinados o no con ellas.

Inhibidores de calcineurina. Tacrolimus. El tacrolimus (0,2 mg/kg/d) demostró beneficio en el tratamiento de las fístulas perianales en un estudio controlado (43 vs. 8%, $p<0,05$) pero sin lograr el cierre²⁴. En otro estudio, la combinación de tacrolimus y tiopurinas logró respuesta completa en 7 de 11 pacientes con EPA refractaria²⁵. En un estudio más reciente sobre tacrolimus en EC grave refractaria o intolerante a agentes anti-TNF, un tercio de los pacientes con fístulas perianales presentaron mejoría del débito de la fístula²⁶, asociándose los niveles de tacrolimus 10-15 ng/ml con mayor respuesta. El tacrolimus podría considerarse alternativa de rescate en pacientes no respondedores a anti-TNF antes de cirugías mutilantes. Su uso tópico no ha demostrado buenos resultados²⁷.

Ciclosporina. Dada la escasa evidencia disponible, la ciclosporina no puede considerarse como una alternativa terapéutica validada.

Otros. El metotrexato no ha sido evaluado en el contexto específico de la EPA compleja y no puede ser recomendado. Se ha descrito cierto beneficio del micofenolato mofetilo y de la talidomida, sin que a día de hoy puedan considerarse alternativas terapéuticas.

Agentes biológicos

Anti-TNF. Los fármacos anti-TNF disponen de la mejor evidencia científica para el tratamiento de la EPA compleja. Existe cierta preocupación acerca del riesgo de complicaciones sépticas locales durante el tratamiento (abscesos perianales en el 11%)²⁸. Es importante descartar absceso y, de existir, drenarlo antes de iniciar el tratamiento anti-TNF.

Aún existen aspectos de su uso que requieren de una evaluación adicional, como la necesidad de asociar antibióticos, tiopurinas o sedales para un mayor beneficio terapéutico. La asociación de ciprofloxacino a IFX consigue mejores resultados combinado que IFX en monoterapia²⁹. Lo mismo ocurre

con la combinación de adalimumab (ADA) y ciprofloxacino frente a la monoterapia con ADA (65 vs. 33%, $p=0,009$)³⁰.

Las guías recomiendan los anti-TNF como terapia de segunda línea en la inducción y mantenimiento en pacientes refractarios a antibioterapia y tiopurinas², pero la realidad es que la mayoría de los expertos apuesta hoy por una estrategia «top-down», considerando los anti-TNF como tratamiento inicial de elección en pacientes con EPA compleja¹⁶, siendo la antibioterapia y las tiopurinas tratamientos coadyuvantes.

Infliximab. IFX es el único tratamiento médico que ha demostrado eficacia en inducir el cierre de las fístulas perianales complejas en un ensayo clínico específicamente, aleatorizado y controlado con placebo en el que IFX (5 o 10 mg/kg/día en las semanas 0, 2 y 6) alcanzó respuesta en el 62% de los pacientes comparado con 26% en el grupo placebo. También, el IFX fue superior al placebo en lograr el cierre completo de las fístulas (55 vs. 13%)²⁸. Posteriormente, se demostró la eficacia de IFX como tratamiento de mantenimiento (5 mg/kg cada 8 semanas durante un año) en pacientes con respuesta previa a la inducción con IFX: cese completo del débito de las fístulas en el 36% de los pacientes en la semana 54, frente al 19% en el grupo placebo ($p=0,009$)³¹. Estos resultados han sido avalados por estudios no controlados posteriores³². Asimismo, el tratamiento de mantenimiento con IFX reduce significativamente las hospitalizaciones y las cirugías³³.

Parece existir disociación entre la remisión clínica y la persistencia de actividad en pruebas de imagen. Estudios con RM o ecoendoscopia revelan que la curación de las fístulas ocurre en una minoría de pacientes (18 vs. 54% con cierre clínico), pues en la mayoría persiste el trayecto fistuloso³⁴. Esto explica la elevada tasa de recurrencia al interrumpir el tratamiento tras un año en pacientes con fístulas complejas en remisión clínica, sugiriendo la necesidad de tratamientos más prolongados y el uso de pruebas de imagen antes de suspender IFX.

Adalimumab. El papel de ADA en el tratamiento de las fístulas perianales ha sido evaluado como objetivo secundario en tres ensayos clínicos. En el más reciente, la remisión clínica de las fístulas en la semana 56 fue significativamente mayor en el grupo tratado con ADA (33 vs. 13% $p<0,02$)³⁵. Un estudio retrospectivo posterior diseñado para evaluar la efectividad de ADA en el tratamiento de las fístulas perianales en 46 pacientes que no habían recibido previamente IFX objetivó remisión completa en el 72% de los pacientes a los 6 meses y en el 41% a los 12 meses³⁶. Otro estudio retrospectivo multicéntrico objetivó una tasa de remisión del 50% en pacientes con enfermedad perianal previamente tratados con IFX³⁷.

Certolizumab pegol. No hay ensayos clínicos específicos sobre certolizumab pegol en la EPA, pero su eficacia en mantenimiento fue evaluada como objetivo secundario en un estudio que demostró su superioridad frente a placebo (36% de los pacientes en mantenimiento con certolizumab lograron el cierre completo de las fístulas frente al 17% del grupo placebo, $p=0,038$)³⁸.

Otros tratamientos biológicos. La evidencia actual disponible acerca de vedolizumab en la enfermedad perianal es escasa. Un estudio aleatorizado controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de vedolizumab en la EC objetivó una tasa de cierre de fístulas activas

significativamente más elevada en el grupo de tratamiento (41,2 vs. 11%)³⁹.

Otros tratamientos

Un número importante de pacientes no logran una mejoría significativa de su enfermedad a pesar del uso de fármacos biológicos y de técnicas quirúrgicas convencionales. En los últimos años han surgido nuevos tratamientos con oportunidad de mejora para los casos refractarios, que representan una esperanza en un escenario clásicamente frustrante para paciente y médico; no obstante, la evidencia que les da soporte es escasa y procede de estudios con alto riesgo de sesgo.

Células madre mesenquimales (CMM). Son células de origen no hematopoyético, multipotencial, fibroblastoides y con propiedades inmunomoduladoras⁴⁰. Se han podido aislar a partir de médula ósea, cordón umbilical y tejido adiposo. En la EPA compleja se han probado CMM procedentes de médula ósea y tejido adiposo de origen tanto autólogo como alogénico y ya se dispone de ensayos clínicos fase II que apoyan su seguridad y eficacia para una determinada subpoblación⁴¹. La vía más utilizada ha sido la inyección intralesional de CMM, con un único trabajo que empleó la vía intravenosa⁴². Los sujetos incluidos eran muy heterogéneos en sus características basales y también lo fueron en la posología y duración del tratamiento. La gran mayoría eran refractarios a tiopurinas y anti-TNF y tenían fístulas complejas. Las tasas de cierre de la fístula oscilan desde 37 al 85%^{40,41}. Una limitación importante para la expansión de la técnica, más allá de consideraciones económicas y logísticas para su implementación, ha sido la falta de seguimiento a largo plazo. En 2015 Ciccocioppo et al. publicaron los resultados de su serie de 10 pacientes recogidos de forma prospectiva durante un período 7 años. La probabilidad de supervivencia libre de recaída de la fístula fue del 88% a un año, 50% a los 2 años, y el 37% a los 5 años sin ningún efecto adverso⁴³. Probablemente dos ensayos clínicos multicéntricos fase III en marcha ayudarán a contestar preguntas clave como el tipo de CMM de elección, la dosis de células requeridas, número de inyecciones y efectividad a largo plazo.

Oxígeno hiperbárico. El tratamiento con oxígeno hiperbárico consiste en introducir al paciente en un habitáculo presurizado con oxígeno al 100%, aumentando así la PO₂ arterial y la oxigenación tisular. La base que fundamenta su uso propone que el aumento de O₂ en zonas hipóxicas de intestino y región perianal favorecería la curación y cicatrización. Se ha descrito que este tratamiento ejerce funciones antiinflamatorias reduciendo los niveles de IL1, IL2 y TNF-alfa y estimulando la expresión de proteínas clave en la tolerancia a la hipoxia⁴⁴.

En el año 2014, Dulai et al. llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la utilidad de esta terapia en la EII⁴⁴. Incluyeron 40 pacientes con EPA, la mayoría de ellos refractarios al tratamiento convencional con fármacos. La tasa global de éxito fue del 88% (18/40 con curación completa, 17/40 con curación parcial); es preciso resaltar la falta de una definición uniforme de repuesta, la heterogeneidad en la evaluación de los síntomas, la variabilidad en el número de sesiones y el hecho de que dos pacientes abandonaran el tratamiento por aparición de efectos

adversos. Desde entonces no se han dado a conocer estudios de relevancia. Los efectos secundarios son poco frecuentes (incidencia de 1/1.000 sesiones), pero se ha descrito neumotórax, miopía, convulsiones, claustrofobia, perforación timpánica e incluso perforación intestinal⁴⁴.

Tapón biológico. Esta modalidad terapéutica intenta disminuir los efectos secundarios de los abordajes quirúrgicos clásicos, especialmente la incontinencia. Existen dos modelos comercializados. En el año 2006 Johnson et al. fueron los primeros en publicar los resultados del tapón biológico Surgisis® en pacientes sin EII, un xenoinjerto de submucosa de intestino delgado porcino de morfología cónica⁴⁵. El tapón GORE BioA® goza de menor difusión y está compuesto de materiales sintéticos; en uno de sus extremos tiene acoplado un disco que facilita la fijación en el orificio interno de la fístula. En el primer ensayo clínico multicéntrico se incluyeron 106 pacientes con enfermedad leve o inactiva, aleatorizados a ser tratados con Surgisis® versus retirada del sedal sin medidas adicionales sin encontrar diferencias estadísticamente significativas de eficacia o efectos adversos entre ambos grupos⁴⁶.

Láser. El tratamiento con láser de CO₂ para lograr el cierre del trayecto fistuloso surgió hace más de dos décadas, buscando conservar el mecanismo esfinteriano y convertirse en una alternativa para casos complejos. Giamondo et al. en 2015 realizaron un análisis unicéntrico y retrospectivo de 45 pacientes tratados con esta técnica, dos de ellos padecían EC y evolucionaron favorablemente⁴⁷.

Inyección de pegamentos de fibrina. Se trata de la inyección de material biológico rico en precursores de la fibrina que ocluya la fístula y estimule la coagulación intralesional, activando la fibrinólisis y los mecanismos de cicatrización y reparación tisular. El trabajo más destacado es un ensayo clínico multicéntrico en el que se incluyeron 77 pacientes con un CDAI < 250 y fístulas entre el ano y la vulva, vagina o periné. Tras 2 meses de seguimiento la tasa de remisión fue del 38 versus 16% en el grupo placebo⁴⁸. Es un tratamiento bien tolerado, que no altera la continencia y es fácilmente reproducible. Los datos disponibles sugieren una eficacia modesta. Solo debería utilizarse en fístulas no contaminadas, bien drenadas y sin inflamación local.

Malignización de fístulas perianales

La degeneración neoplásica del epitelio fistuloso tiene un origen multifactorial: inflamación crónica, inmunosupresión mantenida y procarcinogénicos como el tabaco o el virus del papiloma⁴⁹. El subtipo más frecuente es el adenocarcinoma mucinoso originado en las criptas glandulares. Se han descrito casos de carcinoma escamoso⁴⁹. Es una entidad rara (prevalencia 0,004-0,7%) y que suele aparecer en pacientes con EPA de más de 15 años de evolución⁴⁹. Sus síntomas son inespecíficos y poco floridos (dolor con la defecación, supuración serohemorrágica a través del orificio fistuloso o el ano, sensación de masa, prurito, síndrome constitucional). La mayoría de los tumores se diagnostican en estadios avanzados. Su pronóstico suele ser malo con alta tasa de recurrencia posquirúrgica, especialmente si los ganglios linfáticos perirectales están afectados. Ante la aparición de estos síntomas en un escenario de enfermedad de larga evolución se debe considerar la realización de una RMN e incluso

una EBA. De hecho, a pesar de la ausencia de evidencia, algunos autores defienden la vigilancia sistemática anual en sujetos con enfermedad de más de 10 años de duración⁵⁰. No disponemos de ensayos clínicos que permitan configurar un esquema terapéutico. La resección con linfadenectomía, que suele tener una morbilidad considerable, es de elección. Algunos defienden el empleo de quimiorradioterapia preoperatoria o adyuvante, aunque su efectividad está en entredicho.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- 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 Crohns Colitis*. 2010;4:63-101.
- Chaparro M, Zanotti C, Burgueño P, Vera I, Bermejo F, Marín-Jiménez I, et al. Health care costs of complex perianal fistula in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58:3400-6.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB, American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1508-30.
- 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.
- Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2022-8.
- Zwintscher NP, Shah PM, Argawal A, Chesley PM, Johnson EK, Newton CR, et al. The impact of perianal disease in young patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:1275-9.
- Riss S, Schwameis K, Mittlböck M, Pones M, Vogelsang H, Reinisch W, et al. Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2013;17:89-94.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63:1-12.
- Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M, Fichera A, Zoccali M, Ong EM, et al. Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: summary statement. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:723-30.
- Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:332-9.
- Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-85.
- Siddiqui MR, Ashrafian H, Tozer P, Daulatzai N, Burling D, Hart A, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:576-85.
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;121:1064-72.
- Sahni VA, Ahmad R, Burling D. Which method is best for imaging of perianal fistula? *Abdom Imaging*. 2008;33:26-30.
- Gecce KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. World Gastroenterology Organization International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD European Society of Coloproctology and Roberts Clinical Trials. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut*. 2014;63:1381-92.
- Pellino G, Selvaggi F. Surgical treatment of perianal fistulizing Crohn's disease: from lay-open to cell-based therapy: an overview. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:146281.
- Hong MK, Craig Lynch A, Bell S, Woods RJ, Keck JO, Johnston MJ, et al. Faecal diversion in the management of perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2011;13:171-6.
- 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.
- Maeda Y, Ng SC, Durdey P, Burt C, Torkington J, Rao PK, et al. Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2010;97:1340-7.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-42.
- Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(11-12):1113-20.
- Ochsenkühn T, Göke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2022-5.
- Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;125:380-8.
- Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:239-45.
- Gerich ME, Pardi DS, Bruining DH, Kammer PP, Becker BD, Tremaine WT. Tacrolimus salvage in anti-tumor necrosis factor antibody treatment-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1107-11.
- Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:245-53.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of

- fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
29. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1329-36.
 30. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. 2014;63:292-9.
 31. 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.
 32. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:737-52.
 33. 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.
 34. Ardizzone S, Maconi G, Colombo E, Manzionna G, Bollani S, Bianchi Porro G. Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:91-6.
 35. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:940-8.
 36. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:34-40.
 37. Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López Serrano P, Van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:443-8.
 38. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:185-93.
 39. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.
 40. Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion WA Jr. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2696-707.
 41. Garcia-Olmo D, Schwartz DA. Cumulative evidence that mesenchymal stem cells promote healing of perianal fistulas of patients with crohn's disease-going from bench to bedside. *Gastroenterology*. 2015;149:853-7.
 42. Mannon PJ. Remestemcel-L: human mesenchymal stem cells as an emerging therapy for Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:1249-56.
 43. Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella A, Kruzliak P, Gobbi PG, Corazza GR. Long-term follow-up of crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:747-55.
 44. Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckey JC, Siegel CA. Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1266-75.
 45. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:371-6.
 46. Senejoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, Munoz-Bongrand N, Desseaux K, Bouguen G, et al. Fistula plug in fistulising anoperineal crohn's disease: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10:141-8.
 47. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015;19:449-53.
 48. Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Senejoux A, Vitton V, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:2275-81, 2281.e1.
 49. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, Trostle D, Cagir B. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:66-73.
 50. Alcalde-Vargas A, Trigo-Salado C, Leo-Carnerero E, Castell-Monsalve FJ, Mateo-Vico O, Márquez-Galán JL. Severe perianal disease degenerated to adenocarcinoma. Is close monitoring of long-term perianal disease necessary? *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:115-6.