

TRABAJOS ORIGINALES

Fístulas enterocutáneas en la enfermedad de Crohn: características clínicas y respuesta al tratamiento

Silvia Gómez Senent¹, Manuel Barreiro-de Acosta² y Valle García-Sánchez³

Servicios de Aparato Digestivo. ¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Hospital Clínico, Santiago de Compostela, A Coruña. ³Hospital Reina Sofía, Córdoba

RESUMEN

Introducción: la baja prevalencia de las fístulas enterocutáneas (FEC) en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) justifica la escasez de estudios que analicen el efecto del tratamiento médico y la necesidad de cirugía en estos pacientes. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar las características clínicas de los pacientes con EC que presentan FEC y la respuesta a los distintos tratamientos.

Material y métodos: se analizaron retrospectivamente los pacientes con EC que presentaron FEC desde 1970 a 2009 en tres centros terciarios de España analizando las características clínicas de los pacientes, las respuestas a los tratamientos así como la correlación entre la respuesta a terapias biológicas de la FEC y enfermedad perianal. La actividad inflamatoria de la enfermedad se midió mediante el índice de Harvey-Bradshaw. Las definiciones de respuesta parcial o completa se establecieron a juicio del médico responsable.

Resultados: se incluyeron 26 pacientes (18 mujeres), en más de la mitad de los casos (67%) el tratamiento con anti-TNF mejoró el drenaje de la fístula. Las fístulas post-quirúrgicas respondieron mejor al tratamiento con anti-TNF que las fístulas espontáneas (80 vs. 57%). Se obtuvo un 100% y un 60% de cierre en fístulas espontáneas y post-quirúrgicas tras cirugía, respectivamente.

Conclusiones: aunque la mayoría de los pacientes requirieron cirugía como tratamiento definitivo, los fármacos anti-TNF mejoraron el débito de la fístula en un porcentaje aceptable de los pacientes tratados, por lo que en un grupo seleccionado podría considerarse una estrategia de tratamiento previo a cirugía.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Fístula enterocutánea. Tratamiento.

Gómez Senent S, Barreiro-de Acosta M, García-Sánchez V. Fístulas enterocutáneas en la enfermedad de Crohn: características clínicas y respuesta al tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:3-6.

Recibido: 26-04-2012

Aceptado: 28-01-2013

Correspondencia: Silvia Gómez Senent. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: silviagsenent@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: the low prevalence of enterocutaneous fistulas (ECF) in patients with Crohn's disease (CD) justifies the scarcity of studies that analyze the effect of medical treatment and the need for surgery in these patients. The objective of this study was to evaluate the clinical characteristics of patients with CD who have ECF and the response to different treatments.

Material and methods: patients with CD who presented ECF fistula between 1970 and 2009 in three tertiary centers in Spain were analyzed retrospectively for their clinical characteristics, response to treatment as well as the correlation between the response to biological therapies for ECF and perianal disease. The inflammatory activity of the disease was measured using the Harvey-Bradshaw index. The definitions of partial or complete response were based on the treating physician's judgment.

Results: twenty six patients were included (18 women); in more than half of cases (67%), anti-TNF treatment improved fistula drainage. Postoperative fistulas responded better to anti-TNF treatment than did spontaneous fistulas (80 versus 57%). One hundred percent and 60% of spontaneous and postoperative fistulas closed after surgery, respectively.

Conclusions: although the majority of patients required surgery as the ultimate treatment, anti-TNF drugs improved fistula output in an acceptable percentage of patients who were treated. Therefore, this may be a treatment strategy prior to surgery in a select group of patients.

Key words: Crohn's disease. Enterocutaneous fistula. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Las fístulas son una complicación muy frecuente e importante en la enfermedad de Crohn (EC), definiendo por sí mismas un patrón clínico de la enfermedad. Se originan por extensión transmural del proceso inflamatorio entre dos órganos vecinos. Se observan entre un 13 y 48% de los pacientes, con un riesgo acumulativo del 33 y del 50%, a los 10 y 20 años del diagnóstico, respectivamente. Se clasifican en internas, cuando comunican dos vísceras entre sí, y externas, cuyo origen se localiza en fleón o colon y termina en la piel (1).

Las fístulas enterocutáneas (FEC) espontáneas se originan en el íleon y se abren a la piel en la pared abdominal. Son excepcionales, 0,3%. Suelen cursar con un alto débito, hipoalbuminemia y malnutrición. Rara vez responden a tratamiento médico y finalmente requieren tratamiento quirúrgico (2). La experiencia con biológicos en este tipo de fístulas es escasa pero es razonable su uso, fundamentalmente en pacientes con actividad moderada-grave. Por otro lado las fístulas post-quirúrgicas aparecen en el post-operatorio de un paciente con cirugía abdominal, tienen su origen en el íleon o colon y drenan en piel a través de la cicatriz o en la zona de la ostomía. La mayoría de ellas cierran de forma espontánea o con cuidados de la piel, antibióticos y fluidos.

La mayoría de los estudios que analizan la prevalencia o el tratamiento (observacionales o randomizados) de la enfermedad fistulizante, se han realizado en pacientes con fístulas perianales, por lo que en la actualidad destaca la escasez de estudios controlados en la enfermedad fistulizante no perianal (3,4). Únicamente algunos subanálisis de estudios multicéntricos permiten analizar el efecto del tratamiento farmacológico versus placebo en pacientes con fístulas entero-entéricas y entero-cutáneas.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar las características clínicas de los pacientes con EC que presentan FEC y la respuesta a los distintos tratamientos, prestando especial atención a las terapias biológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Se incluyeron de forma retrospectiva desde el año 1970 al 2009 todos los pacientes con una historia documentada de EC que durante su evolución desarrollaron una FEC. El total de pacientes se obtuvo del reclutamiento en tres centros hospitalarios terciarios: Hospital Universitario La Paz de Madrid, Hospital Reina Sofía de Córdoba y Hospital Clínico de Santiago de Compostela.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes se determinaron factores epidemiológicos como el año de diagnóstico de la enfermedad, presencia de antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, consumo de tabaco, así como la presencia de manifestaciones extraintestinales. Asimismo se determinó el fenotipo de la enfermedad según la clasificación de Montreal, así como el grado de actividad de la misma según el índice de Harvey-Bradshaw.

Se definió la FEC como post-quirúrgica o espontánea, si habían sido o no secundarias a una cirugía del tubo digestivo por su enfermedad de base, respectivamente. Y según su localización se podían dividir en: enterocutáneas si la fístula se desarrollaba entre intestino delgado y piel y colcutáneas entre colon y piel. El diagnóstico de las mismas se llevó a cabo tras exploración física y una prueba de imagen como tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). La clínica de la FEC se

describió como la salida de gas o de heces por el orificio externo, así como la presencia de dolor abdominal.

Tratamiento

Se tuvieron en cuenta los siguientes tratamientos: antibióticos, tiopurinas, infliximab, adalimumab y cirugía. Los antibióticos utilizados fueron metronidazol y/o ciprofloxacino; la azatioprina fue el inmunosupresor utilizado en todos los pacientes que usaron este tratamiento. A los pacientes que requirieron cirugía, se les realizó una resección del segmento intestinal del que partía la fístula, además de la resección del trayecto fistuloso hasta la piel. En todos ellos se evaluó la indicación del mismo, la respuesta o no al tratamiento tanto de la enfermedad como de la FEC y su correlación entre una y otra. Las definiciones de respuesta parcial o completa se establecieron a juicio del médico responsable, con una determinación retrospectiva del índice de Harvey-Bradshaw.

Métodos estadísticos

Se realizó primero un análisis descriptivo de la muestra, calculando las medias \pm SEM para variables cuantitativas y el porcentaje para variables cualitativas. El análisis y la medida de la asociación se realizaron empleando el test exacto de Fisher, el índice Kappa y el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes (8 hombres/18 mujeres) con FEC con una edad media de 45,7 años. El 54% de ellos eran fumadores. Según la clasificación de Montreal el 88% eran A2, 81% B3 y 65% L3, presentando afectación perianal el 58%. En la Tabla I se especifican las características clínicas y demográficas de los pacientes. Las FEC

Tabla I. Características clínicas de los pacientes

Sexo	8 hombres, 18 mujeres
Fumadores	54%
Edad	45,7 años
Clasificación de Montreal	
A1, A2, A3	3,8%, 88,5%, 7,7%
B1, B2, B3	0%, 19%, 100%
L1, L2, L3, L4	19%, 11,5%, 65,4%, 3,8%
p	58%
Fístula espontánea	57,7%
Fístula post-quirúrgica	42,3%

fueron espontáneas en un 57,7% y aparecieron tras la cirugía en el 42,3%, siendo la localización más frecuente las enterocutáneas (intestino delgado) (88,5%). El tiempo medio de aparición de la FEC desde el diagnóstico de la EC fue de 107 meses.

El 46,7% de los pacientes con fístula espontánea presentaban actividad moderada de la enfermedad mientras que el 45,5% con fístula post-quirúrgica estaban inactivos en el momento del diagnóstico.

El 96% de los pacientes recibieron antibióticos (metronidazol y ciprofloxacino) con tasas de no respuesta del 63,6% para las post-quirúrgicas y del 71,4% para las espontáneas. El 92,3% de los pacientes fueron tratados con tiopurínicos, no respondiendo al tratamiento en el 87,5% de las fístulas post-quirúrgicas y 92,3% de las espontáneas.

Un total de 24 pacientes fueron tratados con anti-TNF. En 3 de los 24 pacientes se observó cierre completo de la fístula, con mejoría en el 54%, mientras que 8 pacientes no obtuvieron respuesta. Dependiendo del tipo de fístula, el tratamiento con anti-TNF produjo cierre de la fístula en 1 de las 14 fístulas espontáneas y en 2 de las 10 fístulas post-quirúrgicas. La mejoría de la fístula se describió en 7 (50%) y 6 (60%), respectivamente. No se obtuvo respuesta en 6 de las 14 fístulas espontáneas (43%) y en 2 de las 10 post-quirúrgicas. En la Figura 1 se describen las tasas de respuesta al tratamiento con anti-TNF de las FEC según su clasificación en espontáneas y post-quirúrgicas.

En relación al tratamiento, 23 pacientes recibieron infliximab con una media de duración del tratamiento de 18 meses, de los cuales en 7 de ellos se cambió a adalimumab por falta de respuesta, mientras que 1 paciente no había recibido tratamiento biológico previo y fue tratado con adalimumab con una duración media de 16 meses. Infliximab produjo cierre completo en 1 de los 9 pacientes con fístula espontánea y en 2 de los 7 pacientes con fístulas post-quirúrgicas. Se observó mejoría o cierre parcial en 3 de las fístulas espontáneas (33%) y en 3 de las post-quirúrgicas (43%). No se obtuvo respuesta en 5 y 2 casos, respectivamente. Con el adalimumab no se obtuvo cierre de fístula ni en las espontáneas ni post-quirúrgicas. Sin embargo, se observó mejoría en 4 de los 5 pacientes con fístula

espontánea (80%) y en 3 de los 3 pacientes con fístulas post-quirúrgicas (100%). Once pacientes (5 fístulas post-quirúrgicas y 6 espontáneas) requirieron cirugía, obteniendo tasas de cierre completo del 60 y 100%, respectivamente (Figura 2). En los pacientes con afectación perianal, la respuesta al tratamiento con infliximab o adalimumab de la FEC se correlacionaba con la respuesta al tratamiento de la enfermedad perianal ($k = 0,774$ y 1).

DISCUSIÓN

El tratamiento de la FEC espontánea rara vez responde al tratamiento médico y un alto porcentaje de pacientes finalmente requieren tratamiento quirúrgico (1-5). Si la fístula es postoperatoria y ocurre dentro de los primeros 7 días precisará reintervención; sin embargo, si aparece más tarde pero dentro de los 60 días, puede ser tratada de forma expectante con nutrición enteral o parenteral puesto que suelen cerrar si no hay componente obstructivo asociado. Una situación especial viene representada por aquellos pacientes con EC de larga evolución y fístulas enterocutáneas múltiples, cuyo estado nutricional, complejidad de las fístulas y tolerancia a la alimentación son variables. En estos casos, la decisión de abstencionismo o tratamiento quirúrgico deben ser valorados individualmente en función de los factores antes citados.

En nuestra serie el tiempo medio de aparición de la FEC desde el diagnóstico de la EC fue de 107 meses, es decir, nos encontramos en el supuesto de que el tipo de tratamiento que se debe aplicar va a depender de los factores arriba mencionados, por tanto, ni en tratamiento médico ni el quirúrgico han presentado un buen porcentaje de cierre de la FEC.

Hay que mencionar que aunque los biológicos aparecen en el año 2000, nosotros hicimos la recogida de datos desde 1970, ya que la mayoría de los pacientes tratados con anti-TNF en nuestra serie presentaban una historia larga de la enfermedad, con un tiempo medio de aparición de la FEC de 107 meses desde el diagnóstico de la EC. Por eso gran parte de nuestros pacientes como son diagnosticados mucho antes de la era de los biológicos, son tratados con

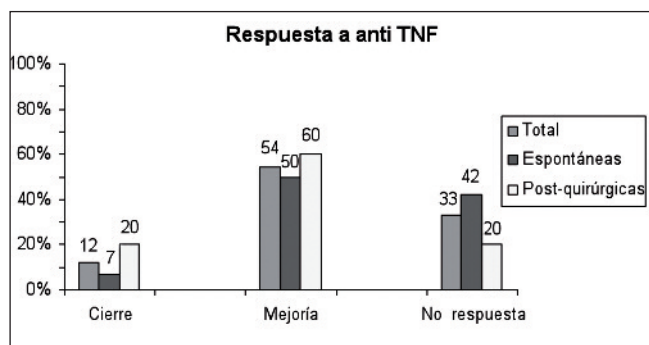


Fig. 1. Respuesta al tratamiento con anti-TNF de las FEC según su clasificación en espontáneas y post-quirúrgicas.

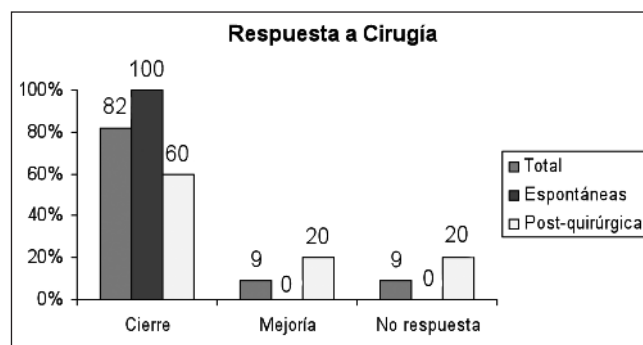


Fig. 2. Respuesta al tratamiento quirúrgico de las FEC según su clasificación en espontáneas y post-quirúrgicas.

antibióticos, inmunosupresores e incluso cirugía, para más adelante, con la aparición de estos fármacos, ante la pobre respuesta a los tratamientos previos, 24 de los 26 pacientes de nuestro estudio iniciarían tratamiento con anti-TNF.

Actualmente no hay ningún estudio controlado que analice la respuesta al tratamiento de las FEC, por ello en este apartado no podemos hacer una comparativa con estudios publicados anteriormente. Los datos son muy limitados, fundamentalmente se trata de pequeñas series de casos. Cougard y cols. (6) describen tres pacientes con EC que tras resección intestinal por patrón estenosante de la enfermedad desarrollan FEC en la anastomosis, al realizar la ileocolonoscopía se evidencia recurrencia de la enfermedad a ese nivel por lo que se decide comenzar con anti-TNF; los pacientes tras la primera, segunda y tercera dosis de anti-TNF describieron mejoría sintomática, evidenciándose ausencia de débito por la fístula tras la octava dosis. Probablemente el tratamiento de la recurrencia endoscópica y clínica en estos pacientes fue la clave en la curación de la FEC.

En nuestro estudio llama la atención la baja tasa de respuesta, tanto de las FEC espontáneas y post-quirúrgicas al tratamiento con antibióticos (71,4 y 63,6% respectivamente) y al tratamiento con tiopurínicos (92,3 y 87,5% respectivamente), si bien es cierto que en algunas guías clínicas son la primera alternativa terapéutica, no existen datos publicados al respecto.

Un total de 24 pacientes fueron tratados con anti-TNF, y se objetivó que en más de la mitad de los casos (67%) el tratamiento con anti-TNF mejoró el drenaje de la fístula. Dependiendo del tipo de fístula, las fístulas post-quirúrgicas respondieron mejor que las fístulas espontáneas (80 vs. 57%) al tratamiento con anti-TNF. En nuestro estudio se objetivó que en los pacientes que presentaban enfermedad perianal asociada, la respuesta al tratamiento con anti-TNF de la FEC se correlaciona con la respuesta al mismo de la enfermedad perianal. Sin embargo, parece claro que en los pocos estudios en los que se ha evaluado o comparado el infliximab en las fístulas perianales y en las enterocutáneas, los resultados siempre han sido más pobres en estas últimas (7). Incluso se ha descrito algún caso de alguna FEC resuelta con infliximab en un paciente que no presentaba EC (8). Estos datos podrían tener una explicación en que las FEC tendrían una distinta fisiopatología que las perianales, de hecho en la actualidad se está llevando a cabo un estudio en el Reino Unido que evalúa la presencia o ausencia de la expresión de TNF en las FEC. Los resultados de estas investigaciones en un futuro nos ayudarán a la hora de saber la verdadera eficacia de los biológicos en estos pacientes (9).

Del total de pacientes que requirieron cirugía, el 60 y 100% de las fístulas post-quirúrgicas y espontáneas, respectivamente,

presentaron cierre completo. Existe un estudio canadiense retrospectivo con más de 50 pacientes en el que concluyen que en estos pacientes la cirugía parece la mejor opción (10). Fries y cols. presentaron tres casos de pacientes con EC estenosante que tras requerir cirugía intestinal desarrollaron FEC que se trataron de manera combinada con anti-TNF y cirugía con buenos resultados (11). Probablemente en el momento actual una buena combinación médico-quirúrgica con un control de los tiempos podría ser la mejor opción de tratamiento en estos pacientes.

Los datos obtenidos en nuestro estudio son datos obtenidos de una serie retrospectiva, aún sabiendo las limitaciones de este tipo de estudio, podemos concluir que aunque la mayoría de los pacientes requirieron cirugía como tratamiento definitivo, los fármacos anti-TNF mejoraron el débito de la fístula en un porcentaje aceptable de los pacientes tratados, por lo que en un grupo seleccionado podría considerarse una estrategia de tratamiento previo a la cirugía. Actualmente se requieren estudios controlados que valoren la eficacia de los distintos tratamientos médicos y quirúrgicos en los pacientes con FEC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orangio GR. Enterocutaneous fistula: medical and surgical management including patients with Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:169-75.
2. Ulloa Márquez E, Manzano Alonso ML, Martínez Montiel P, Solís-Herruzo JA. Fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:604-5.
3. Nunes J, Santos PM, Tavares L. Complete resolution of enterocolic fistulas with infliximab. *BioDrugs* 2010;24:28-30.
4. Kouklakis G, Efremidou EI, Zazos P, Liratzopoulos N, Souftas VD, Gatopoulou A, et al. Adalimumab - an effective and promising treatment for patients with fistulizing Crohn's disease: a case series. *J Med Case Reports* 2011;5:109.
5. Dignass A, G. Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-56.
6. Cougard PA, Desjeux A, Berdak S, Ezzedine S, Barthel M, Grimaud JC. Healing of anastomotic enterocutaneous fistulae due to Crohn's disease by anti TNF alpha antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1622-33.
7. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:445-9.
8. Date RS, Panesar KJ, Neilly P. Infliximab as a therapy for non-Crohn's enterocutaneous fistulae. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:603-6.
9. Rahbour G, Hart AL, Al-Hassi HO, Ullah MR, Gabe SM, Knight SC, et al. Prospective study of immunological factors in non-inflammatory bowel disease enterocutaneous fistulas. *BMC Surg* 2011;11:12.
10. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, MacRae H, Cohen Z. Surgical management of entero and colcutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:481-5.
11. Fries W, La Malfa G, Costantino G, Repici A, Mazziotti S, Navarra G. Combined approach with biologics and surgery for enterocutaneous fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:671-2.