

RECOMMENDATIONS ON CLINICAL PRACTICE

Diagnostic and treatment recommendations on perianal Crohn's disease

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

Department of Gastroenterology (Inflammatory Bowel Disease Unit). ¹Department of Emergency Care. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Spain

ABSTRACT

Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease should be defined on an individual basis. A combined medical and surgical approach is the optimal treatment. Adequate management of perianal fistula disease is based on the presence or absence of active proctitis, anatomic location, and fistula type. Furthermore, the presence of perianal abscesses must be ruled out. This evaluation includes digital rectal examination, endoscopy, and examination under anesthesia combined with pelvic magnetic resonance imaging or anorectal endoscopy ultrasonography findings.

Key words: Crohn's disease. Perianal disease. Diagnostic. Treatment

Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Alba C, García-Paredes J, Díaz-Rubio M. Diagnostic and treatment recommendations on perianal Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 46-56.

Abbreviations: perianal fistula disease (PAFD); Crohn's disease (CD); azathioprine (AZA); 6-mercaptopurine (6-MP); methotrexate (MTX); milligram (mg); kilogram (kg); odds ratio (OR); confidence interval (CI); human antichimeric antibody (HACA); examination under anesthesia (EUA); anal ultrasonography (AUS); magnetic resonance imaging (MRI).

INTRODUCTION

The cumulative incidence of active perianal fistula disease (PAFD) in patients with Crohn's disease (CD) varies

from 14 to 38% depending on site (1,2), this being an important morbidity problem in CD.

Medical treatment of PAFD traditionally included antibiotics for long periods of time with little success, which made it necessary to resort to surgery most of the times. Proctectomy was necessary in 25 to 40% of patients with PAFD during the course of their disease (3). In recent years there has been a significant change in PAFD treatment with the incorporation of new drugs such as immunosuppressants (azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexate (MTX) and cyclosporine), and more recently infliximab, which are combined with local surgical treatments (abscess drainage and seton placement) in order to preserve rectal-anal function (4). Furthermore, we have witnessed advances in the diagnosis of PAFD in which diagnostic techniques with low sensitivity and specificity such as barium fistulography and computed tomography (1) have become obsolete and been replaced by pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and anal ultrasonography (AUS) (4). Based on all these aspects, it is important to consider new advances that have significantly improved PAFD treatment.

DIAGNOSIS

The first step in the diagnosis of PAFD is clinical assessment by adequate examination of the anal, perianal, and perineal region to determine the existence of perianal abscesses and to quantify drainage through fistulous openings. Afterwards, a rectoscopy should be performed to establish the existence of macroscopic inflammatory activity in the rectum (Fig. 1). The study may be completed with an examination under anesthesia (EUA), which, when performed by expert surgeons, is considered the most reliable diagnostic modality. It can correctly detect and classify 90% of fistulas and perianal abscesses (1), and makes it possible to perform a local surgical

Recibido: 04-03-04.
Aceptado: 11-05-04.

Correspondencia: Juan Luis Mendoza Hernández. C/ Gaztambide, 33 bajo E. 28015 Madrid. e-mail: jmendozah@meditex.es

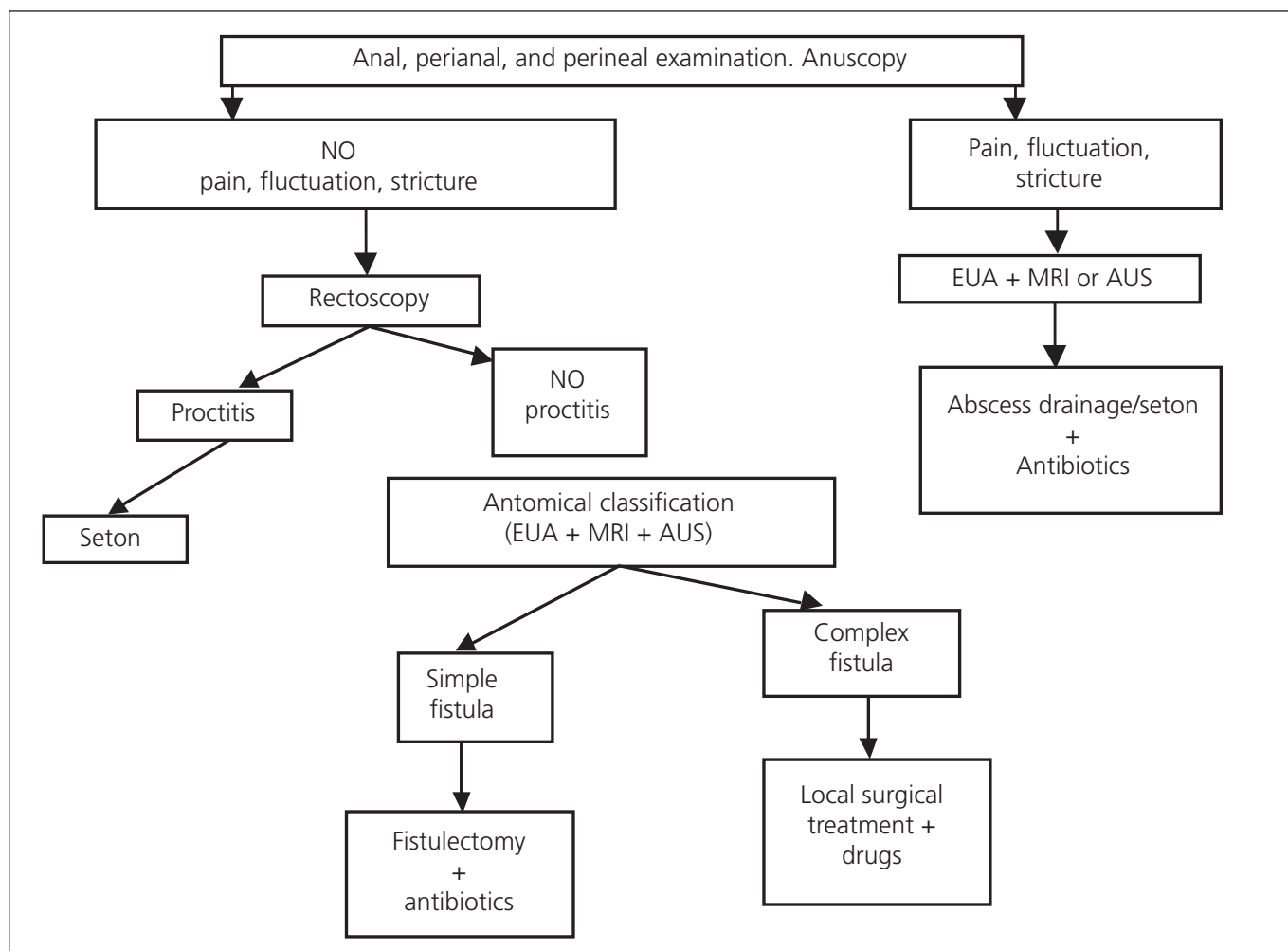


Fig. 1.- Algorithm for the treatment of active perianal disease. EUA (examination under anesthesia); MRI (pelvic magnetic resonance imaging); AUS (anal ultrasonography).

Algoritmo tratamiento enfermedad perianal activa. EBA (exploración bajo anestesia); RM (resonancia magnética pélvica); ECOA (ecografía anal).

treatment in the same procedure. Some studies have demonstrated that the findings on pelvic MRI and AUS may change surgical management in 10-15% of cases (1). It has even been reported that pelvic MRI is superior to EUA in predicting the development of symptoms and need for surgery (5). AUS sensitivity and specificity are very similar to those of pelvic MRI. One study that compared EUA, AUS, and pelvic MRI in patients with CD and PAFD demonstrated that reliability was greater than 85% for all three techniques, and a correct diagnosis was obtained in 100% of cases when two of them were combined (6).

ANATOMICAL CLASSIFICATION OF PERIANAL DISEASE

An anatomic classification of perianal disease is essential to determine treatment. The two most commonly

used classifications are those by Hughes-Cardiff (7) (Table I) and Parks (8). The former is based on the presence of three disorders: ulcerations, fistulas/abscesses, and strictures, and it also assesses the presence of local disease and associated inflammatory activity. The latter is the most exact anatomic classification. It uses the internal and external anal sphincters as a reference to classify fistulas (Fig. 2) into *simple* (low superficial, inter-sphincteric, and trans-sphincteric), and *complex* (high trans-sphincteric, supra-sphincteric, extra-sphincteric, internal opening above the dentate line, multiple external openings) (Figs. 3 and 4).

MEDICAL TREATMENT

The treatment of PAFD in CD is based on symptoms, presence or absence of rectal disease, and anatomic complexity of fistulas. The assessment of symptoms is per-

Table I

<i>Hughes-Cardiff basic classification of PAFD</i>		
<i>Ulceration (U)</i>	<i>Fistula / abscess (F)</i>	<i>Stricture</i>
0: Not present	0: Not present	0: Not present
1: Superficial fissure a) anterior b) lateral c) with skin tags	1: Lower/Superficial a) perianal b) anovulvar/anoscrotal c) intersphincteric d) anovaginal	1: Reversible stricture a) Anal canal-spasm b) Distal rectum-membranous c) Spasm and pain with sepsis
2: Cavitating ulcers a) anal canal b) lower rectum c) extension to skin	2: High/complex a) supraleator b) high direct (anorectal) c) high complex d) rectovaginal e) ileoperineal	2: Irreversible stricture a) anal stenosis b) extrarectal stricture

<i>Hughes-Cardiff basic classification for PAFD</i>		
<i>A</i>	<i>P</i>	<i>D</i>
<i>Associated anal condition</i>	<i>Proximal intestinal disease</i>	<i>Activity of anal lesions</i>
0: None	0: Not present	0: Inactive
1: Hemorrhoids	1: Contiguous rectal disease	1: Active
2: Malignancy	2: Colon (rectum spared)	2: Inconclusive
3: Others	3: Small intestine	
	4: Study incomplete	

formed according to activity scales that include stool drainage through the fistula, pain, restriction of sexual activity, type of perianal disease, and degree of induration (Table II). PAFD in asymptomatic patients does not require treatment, although spontaneous healing is rare.

When there is rectal involvement in symptomatic patients, a systemic or specific topical treatment should be associated (9). Systemic corticosteroids may be used as a treatment for active CD, but they are not indicated as the only option in PAFD treatment, due to their effects on tissue healing. On the contrary, topical corticosteroids (triamcinolone, methylprednisolone) may be used for active disease of the distal rectum or anal canal. Other topically active glucocorticoids such as budesonide have not been assessed in this indication (10). The same occurs with aminosalicylates, which are effective for the control of CD episodes, and improve rectal activity, basically topical formulas (5-ASA suppositories).

Antibiotics are useful for the treatment of PAFD, although they have only been assessed in uncontrolled open label studies (evidence level 3. Recommendation grade D) (11). The first one to be used was metronidazole, which, at a dose between 15-20 mg/kg/day for 3 to 12 months, either heals or achieves symptomatic improvement in at least half of the patients with PAFD within the first two weeks of treatment. However, when discontinued, most of the fistulas relapse, and so other maintenance treatments are required (12). Side effects of metronidazole that may result in discontinuation –metallic taste, nausea, glossitis, and peripheral sensorial neuropathy– should be controlled. The same results have

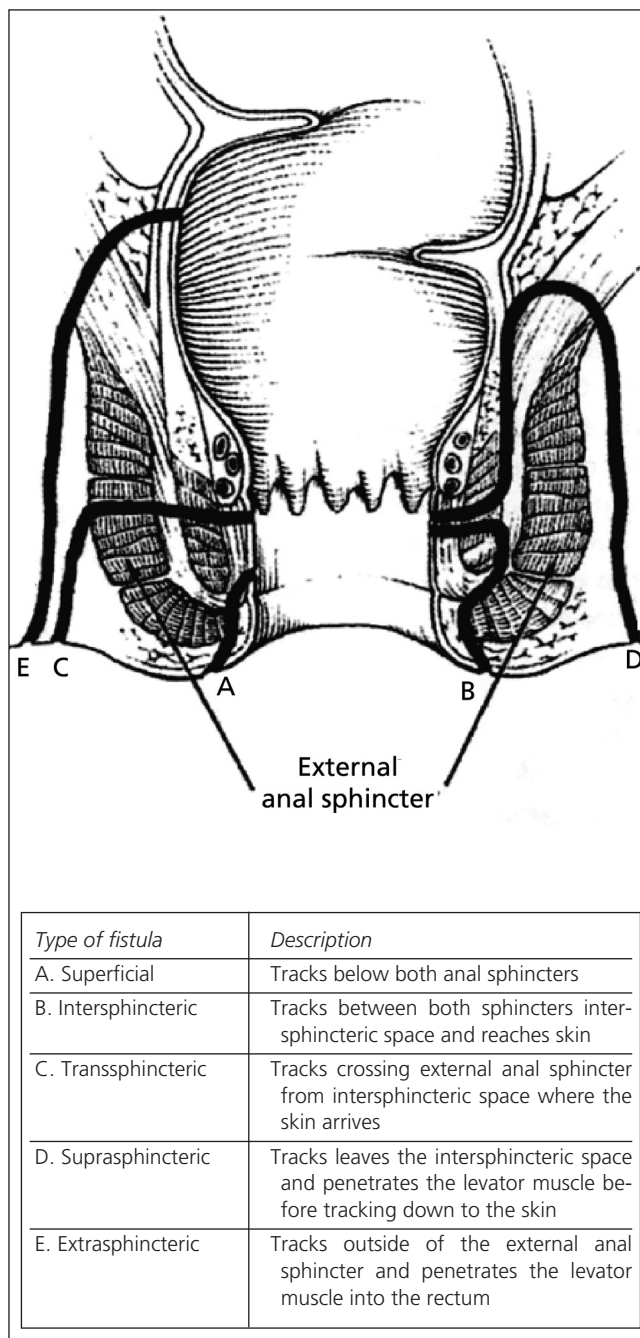


Fig. 2.-

been achieved with ciprofloxacin at a dose of 15 mg/kg/day as single-drug therapy for 3 to 12 months. However, when associated with metronidazole, up to 65% of fistulas may transiently close (13). The most important side effects of ciprofloxacin are headache, nausea, diarrhea, and skin rash. Even though the use of metronidazole and/or ciprofloxacin is based on uncontrolled studies, the absence of therapeutic alternatives and the clinical perception that these are safe therapies makes this a routine treatment for PAFD. However, early relapse of fistulas after antibiotic discontinuation has led to the

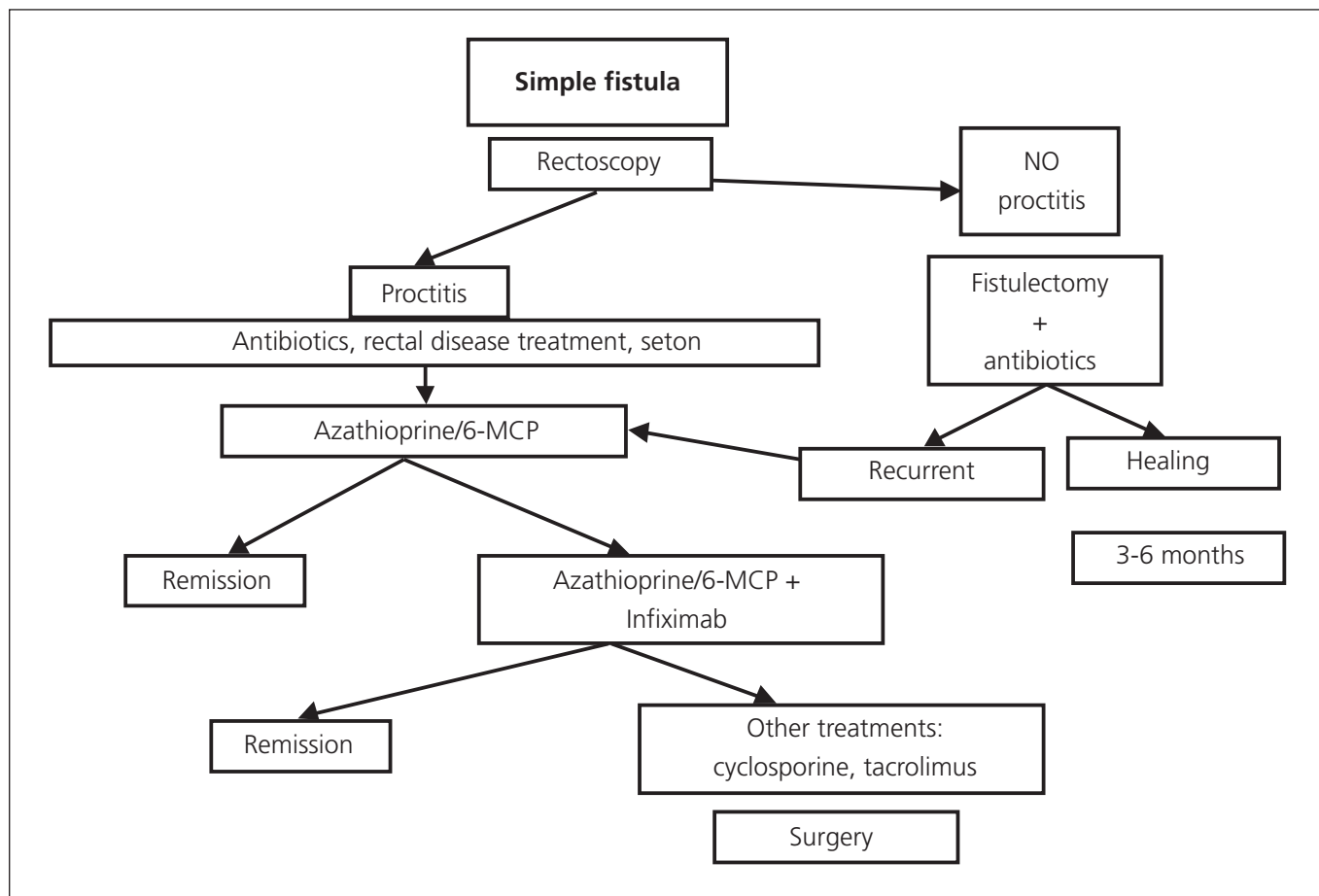


Fig. 3.- Action algorithm for simple perianal fistulous disease.
 Algoritmo de actuación en la enfermedad fistulosa perianal simple.

concomitant use of immunosuppressive drugs. Recently, a greater efficacy has been reported in the maintenance of closed fistulas when antibiotics are combined with AZA (14).

AZA and 6-MP have demonstrated their efficacy in PAFD treatment. Five controlled studies collected in a meta-analysis show closure of fistulas in 50% of patients treated with AZA and 6-MP, versus 20% in the placebo group (OR 4.44, 95% CI: 1.50-13.2) (15). These studies have the disadvantage that none had the specific treatment of PAFD as their final objective (evidence level 1+, recommendation grade A) (11). The efficacy of AZA and 6-MP is dose-dependent, and best results are reached with 2.0-3.0 mg/kg/day of AZA and 1.5 mg/kg/day of 6-MP. Treatment with these immunosuppressive agents should be maintained for at least 3-6 months, the mean time necessary to observe a therapeutic response, and up to a maximum of 12 months, if no response is obtained (16). Age above 40 years and short-course perianal disease have been related to better response to treatment (17). In AZA- and 6-MP-treated patients, leukocyte count and transaminases should be controlled. The most important side effects are leukopenia, allergic reactions,

infection, pancreatitis, and toxic hepatitis. AZA and 6-MP should be used for patients who do not respond to combined antibiotic treatment or who suffer from early relapse or complex fistulas.

No randomized controlled studies specifically designed to assess the efficacy of *cyclosporine* in the closure of fistulas in patients with fistulizing CD have been published. However, there are at least 10 studies that use cyclosporine in continuous infusion at a dose of 4 mg/kg/day in patients who have not responded to corticosteroids, metronidazole, AZA, or 6-MP (evidence level 3, recommendation grade D) (11). Response rates are 83% at one week of treatment, and relapse frequency after discontinuation of oral cyclosporine is 82%. Side effects include renal failure, hirsutism, headache, hypertension, gingival hyperplasia, hepatotoxicity, and infection (1). These data suggest that intravenous cyclosporine is effective for fistulizing CD as a rapid bridge toward maintenance treatment with AZA, 6-MP, or MTX (12).

It has been suggested that *tacrolimus* could be useful in the treatment of PAFD in a small controlled clinical trial (18) (evidence level 1-, recommendation grade B) (11). In this study, patients who received treatment with

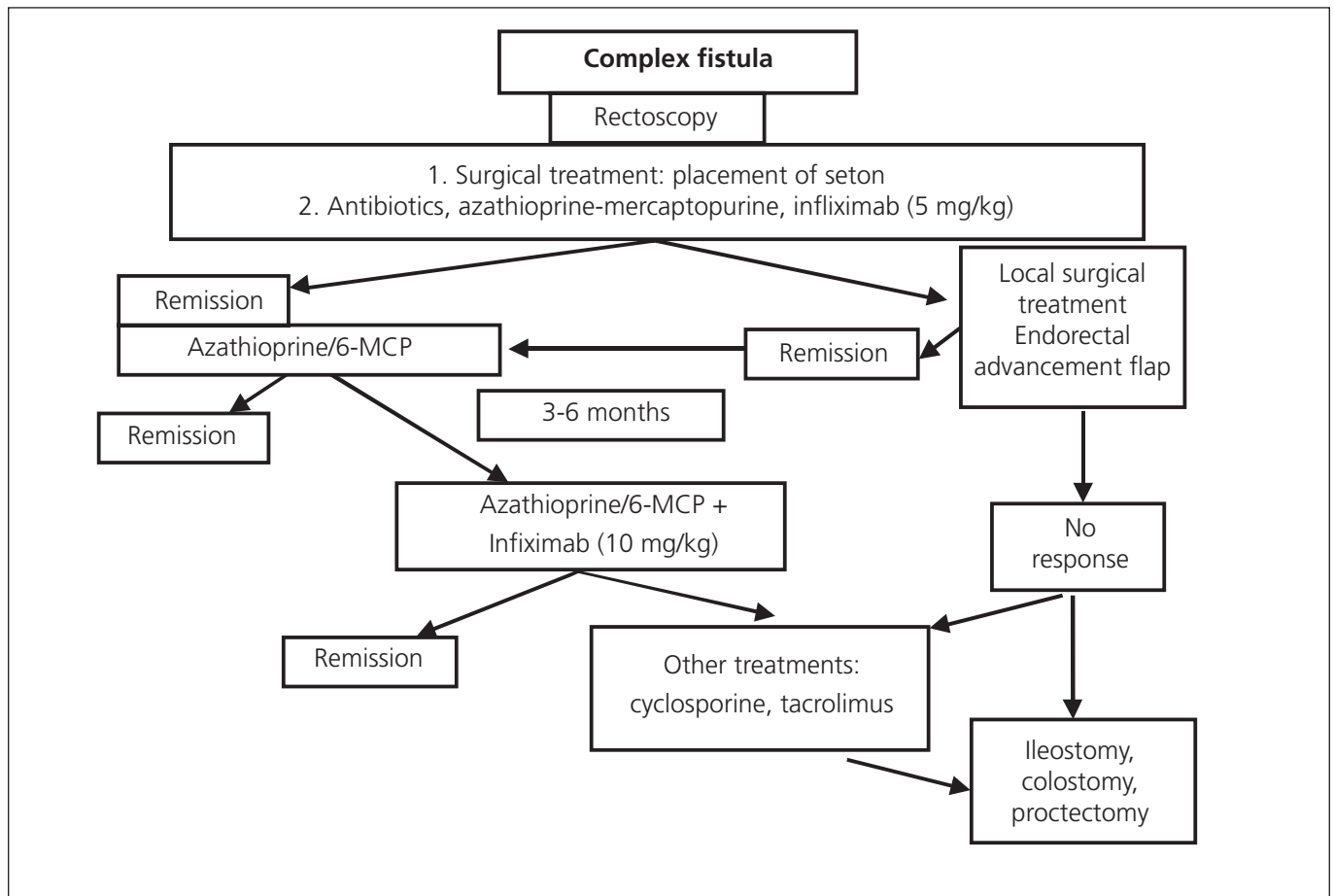


Fig. 4.- Action algorithm for complex perianal fistulous disease.
 Algoritmo de actuación en la enfermedad fistulosa perianal compleja.

Table II. Perianal disease activity index

1. Discharges through fistula 0: None 1: Minimal, mucous 2: Moderate mucous or purulent 3: Substantial 4: Fecal incontinence	2: Moderate 3: Manifest 4: Fluctuation/abscess
2. Pain/restriction of activities 0: No 1: No restriction, although discomfort, not important 2: Some limitation, moderate discomfort 3: Marked restriction 4: Fecal incontinence	4. Restriction of sexual activity 0: No 1: Slight 2: Moderate 3: Marked 4: Unable to engage in sexual activity
3. Grade of induration 0: No 1: Minimum	5. Type of perianal disease 0: None/skin tags 1: Anal fissure or mucosal tears 2: < 3 perianal fistulas 3: ≥ 3 perianal fistulas 4: Anal sphincter ulceration

tacrolimus (0.20 mg/kg/day) showed a clear improvement of PAFD at week 4 when compared with the placebo group (43 vs. 8%). However, there were no differences in the final closure of all fistulas at week 4 (10 vs.

8%). It is a safe treatment, since its most important side effects are headache, insomnia, tremor, and increased creatinine levels, all of which may be easily controlled (19).

The efficacy of *infliximab* in refractory PAFD not responding to conventional treatment for three months has been demonstrated in a controlled clinical trial (20). The best results are obtained with a dose of 5 mg/kg of weight, and three induction infusions at 0, 2, and 6 weeks; clinical improvement rates are greater than 60%, and a complete closure of fistulas is achieved in 55% of patients. Mean response time was 2 weeks, and mean response duration was 12 weeks after the last infusion. Subsequently, another controlled multicenter clinical trial (21) demonstrated the efficacy of *infliximab* as maintenance treatment with infusions repeated every 2 months until completing 54 weeks. These results have been verified in clinical practice (22) (evidence level 1+, recommendation grade A) (11). The most important side effects of *infliximab* are opportunistic infections such as pneumonia, sepsis, histoplasmosis, listeriosis, aspergillosis, and reactivation of tuberculosis. Thus, adequate history taking, chest X-ray, and Mantoux should be performed before carrying out treatment with *infliximab* (23). There is immunogenicity against *infliximab* (24), which results in the appearance of reactions during the infusions and progressive loss of therapeutic efficacy during maintenance treatment. This immunogenicity is related to the development of human antichimeric antibodies (HACA), and increases with the use of *infliximab* either intermittently or as necessary (25). To minimize these side effects, *infliximab* should always be used concomitantly with immunosuppressive agents (AZA, 6-MP, MTX). On the other hand, it is well to premedicate with hydrocortisone 200 mg or methylprednisolone in a 60-mg bolus immediately before the infusion of *infliximab* to control the development of reactions during the infusions and decrease the incidence of HACA (26). The combination of EUA with the placement of a noncutting seton together with *infliximab* has been related to greater efficacy and duration of response (27,28). It also precludes the development of perianal abscesses after the false closure of the fistulous opening.

Other medical treatments that have been used are *MTX*, *thalidomide*, *mycophenolate mofetil*, *hyperbaric oxygen*, *granulocyte colony stimulating factor*, *elemental diet*, and *parenteral nutrition*, but none of these can be presently recommended in common clinical practice (13).

SURGICAL TREATMENT

Even though the efficacy of medical treatment has increased in PAFD, surgical treatment must often be used (29).

The presence of perianal pain, tension, reddening, and fluctuation in a patient with PAFD requires EUA, and when a *perianal abscess* is present a surgical drainage should be performed as soon as possible with a simple incision, being as conservative as possible, and leaving a seton drainage if a fistula is detected (30). Furthermore,

metronidazole and/or ciprofloxacin should be simultaneously associated. The surgical treatment of *perianal fistulas* depends on the existence of proctitis, associated inflammatory bowel activity, fistula site, and type of fistula (13). It is important to medically control bowel CD, even with aggressive therapies. In the absence of active proctitis, a fistulectomy may be performed for simple low fistulas (superficial, low transsphincteric, and low intersphincteric) (13). In contrast, when there is proctitis, seton placement is preferred to fistulectomy (1) (Figs. 1 and 3). When fistulas are complex or high and affect the external anal sphincter (Fig. 4), in the presence of proctitis, conservative surgery must be performed to minimize the risk of incontinence, the placement of a seton being a good option. If fistulas are complex and no proctitis is present, the performance of an endorectal advancement flap with exeresis and drainage of fistulous tracks is a good alternative. Temporary ileostomy or colostomy in severe PAFD should be avoided, since transit can rarely be restored. If necessary, a final proctectomy should be used (1,10,30).

Rectovaginal or anovaginal fistulas deserve special mention. Generically, the same therapeutic principles as in complex perianal fistulas should be applied, although the percentage of therapeutic response is lower (21). Fistulotomy will rarely be possible and, before establishing any surgical option, rectosigmoid intraluminal inflammatory bowel activity must be controlled.

CONCLUSIONS

Faced with the suspicion of PAFD, a complete diagnostic evaluation that makes it possible to anatomically classify fistulas, identify the existence of perianal abscesses, and determine if there is active inflammation in the rectum should be avoided by using adequate physical and digital examination, rectoscopy, and then EUA and AUS or pelvic MRI. If a perianal abscess is identified, it must be immediately surgically drained, and antibiotics should be administered. Afterwards, a combined medical-surgical treatment will be established based on the anatomical characteristics and clinical response obtained. In case of simple fistulas, a treatment may be administered with curative intent using antibiotics and fistulectomy, although AZA or 6-MP and *infliximab* may be also needed if there is rectal involvement. In complex recurring fistulas, or fistulas associated to proctitis antibiotics, AZA, 6-MP, *infliximab*, and combined surgical treatments (seton drainage, endorectal advancement flap, repair of rectovaginal fistula, colostomy, and diverting ileostomy or proctectomy) are required. In selected cases MTX, cyclosporine, or tacrolimus may also be used.

NOTE: Levels of evidence and recommendation grades used herein are those of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (11).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Laboratorios Almirall, S.A., Spain, for their financial support regarding logistic aspects.

REFERENCES

- Sandborn WJ, Fazio WV, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125 (5): 1508-30.
- Sánchez F, Mendoza JL, Saluena I, García-Paredes J, Cruz-Santamaría DM, Cuenca F, et al. Historia natural de la enfermedad fistulosa perianal en pacientes con enfermedad de Crohn. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (Supl. 1): 20. C-40 (Abs.).
- Schwartz DA, Loftus EV Jr, 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 (4): 875-80.
- Loftus, EV Jr. Imaging and therapy for perineal Crohn's disease: on the right track? *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (1): 89-90.
- Chapple KS, Spencer JA, Windsor AC, Wilson D, Ward J, Ambrose NS. Prognostic value of magnetic resonance imaging in the management of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (4): 511-6.
- Schwartz DA, Wierseman MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. Comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121 (5): 1064-72.
- Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 928-32.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63 (1): 1-12.
- Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. *Gut* 1995; 37 (5): 696-701.
- Present D. Perianal fistula. En: Bayless, Hanauer SB, eds. *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. London: BC. Decker Inc, 2001. p. 395-400.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323 (7308): 334-6.
- Peñate M, Cruz-Santamaría DM, Mendoza JL, Peña AS, Díaz-Rubio M, García-Paredes J. Optimizing treatment of complicated forms of inflammatory bowel disease. *Fistulizing Crohn's disease*. *An Med Interna* 2003; 20 (1): 37-45.
- Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135 (10): 906-18.
- 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 (12): 1113-20.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123 (2): 132-42.
- Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000067.
- Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, Carbonnel F, Cattani S, Gendre JP, et al. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (11): 1469-75.
- 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 (2): 380-8.
- de Oca J, Vilar L, Castellote J, Sanchez Santos R, Pares D, Biondo S et al. Immunodulation with tacrolimus (FK506): results of a prospective, open-label, non-controlled trial in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (7): 459-64.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1398-405.
- 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 (9): 876-85.
- Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126 (1): 19-31.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345 (15): 1098-104.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche SG, Carbonez GA, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 601-8.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126 (2): 402-13.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124 (4): 917-24.
- Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9 (2): 98-103.
- Mendoza JL, García-Paredes J, Cruz Santamaría DM, Lana R, Ramírez Fernández E, Rodríguez Asteaga E, et al. Infliximab treatment and prognostic factors for response in patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94 (5): 269-79.
- Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (6): 771-5.
- American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125 (5): 1503-7.

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, interesfinterianas y transesfinterianas bajas) y *complejas* (transesfinterianas altas, supraesfinterianas, extraesfinterianas, 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) interesfinteriana 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.